

# Lambleysi hjá gemlingum, meinafræðileg greining

Charlotta Oddsdóttir



# Lambleysi hjá gemlingum, meinafræðileg greining

Charlotta Oddsdóttir

# Heimildaskrá

Samstarfsaðilar .....	2
Orðskýringar og skammstafanir .....	3
<b>1. Inngangur .....</b>	<b>5</b>
1.1. Almenn um fósturtap .....	5
1.1.1. Afleiðingar fósturdauða .....	6
1.2. Frjósemi og fanggreining .....	7
1.2.1. Snemmtæk fanggreining .....	8
1.2.2. Þroski, næring og fósturdauði.....	9
1.2.3. Smitvaldar og fósturdauði .....	10
1.2.4. Aðferðir til greininga.....	11
<b>2. Uppsetning rannsóknarinnar .....</b>	<b>12</b>
2.1. Efniviður og aðferðir .....	13
2.1.1. Fyrsti áfangi 2015-16 .....	13
2.1.2. Annar áfangi 2016-17 .....	14
2.1.3. Þriðji áfangi 2017-18.....	14
2.1.4. Yfirlit yfir sýni og athuganir 2015-2018.....	15
<b>3. Niðurstöður og umræða .....</b>	<b>17</b>
3.1. Almenn heilsufar og blóðhagur.....	17
3.1.1. Klínísk skoðun við sýnatökur.....	17
3.2. Fanggreining og frjósemi .....	19
3.2.1. Frjósemi veturinn 2015-2016 .....	20
3.2.2. Frjósemi veturinn 2016-2017 .....	21
3.2.3. Frjósemi veturinn 2017-2018 .....	23
3.2.4. Samantekt yfir frjósemi 2015-2018.....	24
3.3. Þyngdaraukning og lambleysi .....	24
3.4. Meinafræði .....	27
3.4.1. Stórsæ meinafræði .....	29
3.4.2. Vefjameinafræði.....	30
3.4.3. Veirugreiningar á fósturvefjum og stroksýnum .....	30
3.4.4. Túlkun á meinafræðilegum breytingum fósturvefja .....	31
3.4.4.1. Vessagrotnun .....	32
3.4.4.2. Steinefnaútfellingar í fósturvefjum .....	32
3.4.4.3. Vísbendingar um súrefnisskort í fóstrum.....	34
3.5. Mögulegar orsakir vefjabreytinganna .....	35
3.5.1. Herpesveirur og fósturlát hjá búfé .....	37
3.5.1.1. Nautgripaherpesveira 1 .....	38
3.5.1.2. Hestaherpesveira 1.....	39
3.5.1.3. Geitaherpesveira 1 .....	40
3.5.1.4. Sauðfjárherpesveira 2.....	42
3.6. Samantekt á niðurstöðum .....	42
<b>4. Ályktanir .....</b>	<b>44</b>
<b>5. Heimildaskrá.....</b>	<b>45</b>

## Samstarfsaðilar

### Landbúnaðarháskóli Íslands

Emma Eyþórsdóttir  
Eyjólfur Kristinn Örnólfsson  
Margrét Jónsdóttir

Fagleg ráðgjöf  
Gögn frá Hesti, aðstoð við sýnatökur  
Umbrot skýrslu

### Tilraunastöð HÍ í meinafræði að Keldum

Ólöf G. Sigurðardóttir, Einar Jörundsson  
Stefanía Þorgeirsdóttir  
Sigríður Hjartardóttir og starfsfólk sýkladeildar  
Vilhjálmur Svansson  
Guðbjörg Jónsdóttir, Eygló Gísladóttir

Krufning, vefjaskoðun  
Prógesterónmæling  
Sýklaræktun og stofnagreining  
Veirugreiningar  
Undirbúningur vefjasýna, blóðmælingar

Mínar bestu þakkir fá Helgi Elí Hálfðánarson, Snædís Anna Þórhallsdóttir, Björn Snorrason, Ingibjörg Harðardóttir og Hannes A. Magnússon fyrir áhuga, samvirkusemi og góðar móttökur í ýmsum veðrum. Fagrað í sauðfjárrækt fær þakkir fyrir traustið, og fyrir áhuga á verkefninu. Framleiðnisjóður landbúnaðarins styrkti verkefnið rausnarlega og gerði þessa rannsókn þannig mögulega.

## Orðskýringar og skammstafanir

**Abortifacient:** sértækur fósturlátsvaldur, oftast smitefni

**Abortion:** fósturlát, móðirin skilar frá sér fóstri sem ekki hefur náð þroska til að lifa utan legsins

**AIHV-1 (Alcelaphine Herpesvirus 1):** gammaherpesveira hjá gnýjum og skyldum dýrum

**Autolysis:** sjálfrot, vefur leysist upp fyrir tilstilli eigin ensíma og vefjavessa

**Autolytic enzymes:** sjálfrotsensím, sem losna úr læðingi þegar fruma deyr, og melta hana

**Border disease virus (BDV):** Pestiveira sem veldur fósturláti, skorpun og fæðingu lítilla, loðinna lamba – þekkt ekki hér á landi

**BHV-1 (Bovine Herpesvirus-1):** alfaherpesveira í nautgripum, veldur smitandi barkabólgu, fósturláti, skeiðar- og skaufabólgu – einnig skammstöfuð BoHV-1

**Bovine viral diarrhoea (BVD):** Pestiveira sem veldur smitandi slímhúðarpest hjá nautgripum, með skitu, lungnabólgu, frjósemisvandamálum og fleiri einkennum – þekkt ekki hér á landi

**CpHV-1 (Caprine Herpesvirus 1):** alfaherpesveira í geitum, veldur fósturláti, skeiðar-/skaufabólgu – þekkt ekki hér á landi

**CpHV-2 (Caprine Herpesvirus 2):** gammaherpesveira í geitum, veldur illkynja slímhúðarbólgu í hjartardýrum – þekkt ekki hér á landi

**Caruncles:** leghnappar í legi jörturdýra

**Cotyledonary placenta:** Hnappafylgja, þar sem fylgjuhnappar tengjast leghnöppum

**Cotyledons:** fylgjuhnappar

**CvHV-2 (Cervid Herpesvirus 2):** alfaherpesveira í hreindýrum – þekkt ekki hér á landi

**Dystrophic calcification:** hrörnunarkölkun, útfellingar steinefna í frumum þar sem frumuhimnur hafa skemmst og geta ekki haldið kalkjónum utan frumunnar

**EHV-1 (Equine Herpesvirus 1):** alfaherpesveira í hrossum – þekkt ekki hér á landi

**Enzyme immunoassay (EIA):** próf til að greina mótefni eða vaka í líkamsvökvum

**Fetal hydrops:** vefjabjúgur í fóstri, vökvi safnast fyrir í undirhúð og öðrum vefjum

**GFAP (glial fibrillary acidic protein):** prótín sem eykst í skemmdum vefjum miðtaugakerfisins

**Infectious bovine rhinotracheitis (IBR):** smitandi barkabólga, orsakast af nautgripaherpesveiru 1 sem einnig getur valdið smitandi skeiðar-/skaufabólgu í nautgripum – mótefni hafa greinst hér á landi en ekki greinst einkenni

**Leukoencephalomalacia:** Heiladrep, frumudauði í heilavef

**Maceration:** sýkingargrotnun, rotnun fósturs í kjölfar sýkingar í legi

**Mummification:** skorpun, vefir í dauðu fóstri þorna upp, þar sem ekki eru bakteríur til staðar

**Nuclear inclusions:** Kjarnainnlyksur, uppsöfnun óeðlilegra efna í frumukjörnum, oft tengt veirum

**OvHV-2 (Ovine Herpesvirus 2):** gammaherpesveira í sauðfé, veldur illkynja slímhúðarbólgu í nautgripum – þekkist hér á landi

**PCR (polymerase chain reaction):** aðferð sem fjölfaldar valda búta úr erfðaefni

**Placental insufficiency:** fylgjuþurrð, starfsbilun fylgju sem getur verið af ýmsum stigum, frá vægri til mjög alvarlegrar bilunar

**Placental villi:** fylgjutítur, smáar fellingar á fylgju sem tengjast legslímhúðinni

**Pregnancy associated glycoprotein (PAG):** prótín sem kemur frá fylgjunni og finnst í blóði fenginna jörturdýra

**Radioimmunoassay (RIA):** geislaónæmismæling, greinir mótefni eða vaka þar sem annað efnið er geislamerkt

**S1:** Samanburðarbú 1, sauðfjárbú á Suðurlandi þar sem lambleysi hjá gemlingum hefur verið of mikið, var með í rannsókninni árin 2015-2018

**S2:** Samanburðarbú 2, sauðfjárbú á Vesturlandi þar sem lambleysi hjá gemlingum hefur verið of mikið, var í rannsókninni með árin 2016-2018.

**Sensitivity:** næmni, hæfni prófs til þess að nema þau jákvæðu sýni sem til staðar eru í þýðinu

**Specificity:** sértækni, hæfni prófs til þess að nema eingöngu jákvæðu sýnin en ekki þau neikvæðu

**Venereal infection:** æxlunarborin sýking, smitast við mökun

## 1. Inngangur

Lambleysi veturgamalla áa hefur þekkt lengi hér á landi, og hafa sést talsverðar sveiflur milli ára. Áður var talið að vandamálið skýrðist af breytileika í kynþroska og hæfni til að festa fang frá ári til árs. Þegar fósturtalningar með ómsjá hófust hér á landi árið 2003 kom fljótt í ljós að allt að helmingur gemlinga (áa á fyrsta vetri) á einstaka búum gekk með dauð fóstur, og skilaði ekki lambi um vorið. Það varð því ljóst að þó gemlingar festu fang var talsvert um að fósturtap yrði. Árin 2007-2009 voru gerðar rannsóknir sem miðuðu að því að kanna hvort búskaparlag og aðstæður, selenskortur eða þekktir sýkingarvaldar séu áhrifavaldar í þessu vandamáli (Emma Eypórsdóttir o.fl., 2009). Ekki tókst að greina fylgni milli þessara þátta og fósturláts í gemlingum á þessum bæjum.

Á þessum bæjum hefur almennt ekki verið meira um lambleysi hjá eldri ám, og vandamálið því bundið við gemlinga hverju sinni. Vandamálið þekkt á sumum bæjum, en aðrir bændur hafa ekki orðið varir við það í sínum hjörðum. Einkennandi er einnig að þó stór hluti gemlinga sé lamblaus eitt ár, getur fanghlutfall verið innan ásættanlegra marka árum saman þess á milli.

Við þessa rannsókn var lögð áhersla á að afla upplýsinga um lífeðlisfræðilega og meinafræðilega þætti vandamálsins, til þess að komast nær því að greina orsakabætti þess.

### 1.1. Almennt um fósturtap

Hjá sauðfé má almennt búast við því að stærstur hluti fósturtaps verði á fyrstu 30 dögum eftir frjóvgun (Michels o.fl., 1998; Quinlivan o.fl., 1966) en á því tímabili festir fósturvísirinn sig í leginu, og fósturhimnur og fylgjuvefur fara að myndast (Spencer o.fl., 2004). Um þriðjungur allra fósturvísa og fóstura hjá spendýrum tapast á fyrsta þriðjungi meðgöngu og búast má við frekara fósturtapi á seinni hlutum meðgöngunnar án þess að til komi sjúkdómar (Weems o.fl., 2007; Wilmut o.fl., 1986). Slíkt fósturtap getur til dæmis orsakast af göllum í frjóvgun, fósturþroska og hormónastyrk í blóðrás móður og verið tilfallandi þetta eina skipti. Þannig getur snemmtæk fanggreining skilað fölskum jákvæðum niðurstöðum í þeim tilfellum þar sem snemmbært fósturtap hefur orðið. Hjá sauðfé er meðgönguhormónið prógesterón nauðsynlegt alla meðgönguna og kemur fyrstu 55 dagana frá gulbúi/-um í eggjastokkum en eftir það framleiðir fylgjan það ein og sér í nægu magni til þess að viðhalda meðgöngunni (Weems o.fl., 2007). Rétt er að taka fram að gulbú eru þó ekki brotin niður fyrr en í kringum burð og halda áfram að framleiða prógesterón (Arthur o.fl., 2001).

Fylgjan myndast úr vefjum fóstursins og hefur það hlutverk að færa næringar- og úrgangsefni milli móður og fósturs. Enn fremur er hún mikilvægur innkirtill sem tryggir rétt hormónaumhverfi til að viðhalda meðgöngu og undirbúa fæðingu. Fylgja sauðfjár er svokölluð hnappafylgja (e. *cotyledonary placenta*), en þétt tengsl milli æðakerfis fylgjunnar og æðakerfis legslímhúðarinnar myndast í þessum hnöppum þar sem saman koma fylgjuhnappar fóstursins (e. *cotyledons*) og leghnappar móðurinnar (e. *caruncles*). Rannsóknir hafa verið gerðar á samhengi fósturþroska og fjölda fylgjuhnappa til þess að skilja betur hlutverk

fylgjunnar í næringu fóstursins. Fjöldi leghnappa hjá Merinoám var að meðaltali um 100, og meðalfjöldi fylgjuhnappa var 73 pr lamb hjá einlembingum en 42 pr lamb hjá tvílembingum (Alexander, 1964). Í annarri rannsókn voru fylgjuhnappar hjá gemlingum að meðaltali 105 en hjá fullorðnum ám voru þeir að meðaltali 89 (Loureiro o.fl., 2010). Þyngd fylgjuhnappa er mjög breytileg, frá 0,1 til 12 g og eru þeir þyngri að meðaltali hjá tvílembdum en einlembdum ám (Alexander, 1964). Hlutfall fósturvefjar á móti móðurvef í leghnöppum eykst á síðasta hluta meðgöngu. Þegar líður að burði þyngist bæði fylgja og fóstur hratt, og fylgist vöxturinn að. Ekki er fylgni milli fjölda fylgjuhnappa og fósturþyngdar, en þyngd fylgjuhnappanna eykst þegar fóstrið fer að verða frekara á næringu (Alexander, 1964). Ef fylgjan starfar ekki eðlilega getur fóstrið orðið fyrir súrefnisskort og næringarskort, sem getur valdið fæðingu lítilla, vanþroskaðra lamba (Murotsuki o.fl., 1997).

Vegna hlutverks fylgjunnar í myndun meðgönguhormónsins prostaglandíns fara afleiðingar fósturdauða meðal annars eftir því hvenær fóstrið deyr, hvort einungis gulbú viðheldur meðgöngunni (fyrir 55. dag meðgöngu) eða hvort fylgjan hefur tekið aðalhlutverkið. Á meðan prostaglandín er framleitt, helst leghálsinn vanalega lokaður og fósturinu er haldið inni í leginu.

#### 1.1.1. Afleiðingar fósturdauða

Af ofangreindum ástæðum fara afleiðingarnar meðal annars eftir meðgöngulengd og orsök fósturdauðans. Þá fer í gang eitt af þrennu: skorpun (e. *mummification*), sýkingargrotnun (e. *maceration*) eða það verður fósturlát (e. *abortion*), þar sem móðirin skilar frá sér heillegu fósturi sem ekki hefur náð nægilegum þroska til að geta mögulega lifað utan legsins.

Skorpun getur einungis orðið þegar ekki eru bakteríur til staðar, og sést gjarnan ef eitt af fleiri fósturum hefur drepist en hin lifa áfram (Maxie, 2016). Hjá sauðfé getur skorpun verið langt gengin 7 dögum eftir að fóstur deyr, en oft tekur allt ferlið nokkra mánuði, og þeim mun lengri tíma með aukinni stærð fóstursins. Einlembingur sem deyr og skorpnar getur verið til frambúðar í leginu og heitir þá steinfóstur, en ef ærin kemur skorpnuðu fósturi frá sér eru góðar líkur á að hún geti fest fang á ný (Maxie, 2016). Skorpun fósra getur komið í kjölfar arfgengra fósturgalla, veirusýkinga og sníkjudýrasýkinga en sjaldan er hægt að greina orsökina vegna ástands fóstursins þegar það skilar sér.

Sýkingargrotnun fósturs krefst þess að sýking sé til staðar í leginu, sem veldur rotnun og graftarmyndun, og endar með því að fósturleifar sogast að lokum upp í leginu, eða ærin skilar fósturleifunum frá sér. Þetta sést gjarnan við sýkingar með æxlunarbörnum (e. *venereal*) sýkingum, svo sem *Campylobacter fetus* og *Tritrichomonas foetus* hjá kúm (Maxie, 2016), sem hvorug þekkist hér á landi, en grotnun getur einnig orðið í kjölfar annarra legsýkinga. Eftir u.þ.b. þriðjung meðgöngunnar veldur myndun beina og felld þvi að algjör grotnun er ekki möguleg, og fósturleifarnar skila sér út eða liggja áfram í leginu um óákveðinn tíma (Maxie, 2016). Gott er að hafa í huga að vessagrotnun, sem einnig kallast *maceration*, þarf ekki að verða vegna sýkingar, heldur felur í sér að vefirnir leysast upp vegna legvatns og sjálfrots (e. *autolysis*), sjá kafla 3.4.3.1.



Sýkingar sem valda skjótum dauða fóstursins (nautgripaherpesveirur, *Trueperella pyogenes* og *Histophilus somnus* hjá kúm) bera með sér mikið sjálfrot, því fóstrið dvelur í leginu eftir dauða sinn meðan gulbú brotna niður og leghálsinn opnast til þess að hleypa því út. Krónískar sýkingar sem eru lengi að drepa fóstrið (t.d. *Brucella abortus*, flestar sveppasýkingar, *Yersinia pseudotuberculosis*) hafa gefið tíma til þess að undirbúa legið undir fósturlát og því skilar fóstrið sér gjarnan út í nokkuð heillegu ástandi (Maxie, 2016). Almennt gildir um bakteríu- og sveppasýkingar að mótstaða fósturs gegn þeim fer vaxandi eftir því sem líður á meðgönguna. Flestar slíkar sýkingar hjá kúm og ám eru blóðbornar, fyrir utan þær sem eru æxlunarbarnar. Áhrif veirusýkingar á fóstrið fer eftir veirutegundinni og þroskastigi fóstursins. Þekkt er að veirusmit snemma á meðgöngunni valdi fósturdauða eða alvarlegri vansköpun, en seinna á meðgöngunni hafi það minni áhrif, en þetta er þó ekki víst um allar veirur (Maxie, 2016).

Loks ber að nefna að aðrar orsakir, svo sem eitrun, næringartengdar og arfgengar orsakir geta valdið fósturdauða með og án fósturláts. Til dæmis getur varanleg truflun í starfsemi fylgjunnar valdið því að fóstrið fái ekki næringu og súrefni eftir þörfum og valdið þroskatruflunum og jafnvel dregið það til dauða (Gagnon o.fl., 1996).

Í þessari skýrslu var ákveðið að nota orðin lambleysi, fósturdauði og fósturtap yfir þetta afmarkaða vandamál hjá gemlingum því það er afar sjaldgæft að bændur sjái heilleg fóstur fara frá gemlingunum og því ekki hægt að tala um fósturlát. Í mesta lagi sést brúnleit útferð fara frá stöku gemlingi, en oftast ekki neitt.

## 1.2. Frjósemi og fanggreining

Frjósemi gemlinga er minni en fullorðinna áa, en samkvæmt skýrsluhaldi í íslenskri sauðfjárrækt árið 2017 skiluðu að meðaltali 3,7% fullorðinna áa og 13,6% gemlinga ekki lambi (Eyjólfur Ingvi Bjarnason, 2018). Meðgöngureynsla virðist ekki síður mikilvægur áhrifaþáttur en aldur gripanna, því í rannsókn Quinlivan o.fl. (1966) á nýsjálenskum Romney ám gengu marktækt fleiri tvævetlur upp sem ekki hafði verið haldið áður (26-28%), heldur en jafnöldrur sem höfðu áður borið lömbum (16-20%). Árið 2017 skiluðu sér 0,59 lömb á hvern gemling og 1,29 lömb á hverja á samkvæmt skýrsluhaldi í nýsjálenskri sauðfjárrækt (Statistics New Zealand, 2018). Þess er því ekki að vænta að fanghlutfall gemlinga sé á við fanghlutfall áa í hjörðinni, en því fleiri gemlingar sem eru lamblausir, þeim mun líklegra er að eitthvað sé að.

Fósturtalningar hér á landi fara vanalega fram í kringum 70 daga meðgöngu (feb-mars). Aðferðin felur í sér ómskoðun á legi gegnum kviðvegg í nára við jógurstæði og má nota til þess að telja fóstur og þannig flokka gripi eftir fóðurþörfum. Snemmtæk fanggreining hefur almennt ekki verið gerð hjá sauðfé hér á landi, þó hún sé möguleg með þessari aðferð frá 30-40 daga meðgöngu (Dinc o.fl., 2001).

### 1.2.1. Snemmtæk fanggreining

Til þess að greina fang fyrir 30 daga meðgöngu þarf að nota aðrar aðferðir. Í erlendum rannsóknum hafa helst verið notaðar tvær aðferðir, annars vegar ómskoðun á legi um endaparm og hins vegar greiningar á hormónum eða öðrum meðgöngutengdum efnasamböndum.

Sýnt hefur verið fram á að í fyrsta lagi sé hægt að greina fang í sauðfé með ómskoðun um endaparm á 12.-19. degi meðgöngu (Soroori o.fl., 2007; de Bulnes o.fl., 1998). Ekki hefur verið sýnt fram á slæm áhrif ómskoðunar um endaparm á fóstrin, enda var sýnt að eftir endurteknar skoðanir fæðast eðlilega þroskuð og heilbrigð lömb og gátu höfundarnir staðfest fang í öllum af sjö rannsóknarám frá 21. degi meðgöngu (Valasi o.fl., 2017). Það ber þó að nefna að þessa aðferð ætti ekki að nota að staðaldri, heldur einungis í rannsóknaskyni af vönum dýralækni. Hjá geitum var 100% næmni (e. *sensitivity*) í fanggreiningu um 24 daga meðgöngu með ómskoðun um endaparm (Medan o.fl., 2004) en aðrar rannsóknir hafa sýnt fram á 50% næmni fyrir 24. dag meðgöngu sem hækkaði í 85% eftir 32 daga meðgöngu (García o.fl., 1993). Sýnt hefur verið fram á að ómskoðun um endaparm má nota til þess að meta fósturþroska með mælingum á völdum líffærum og beinum hjá egypsku Ossimi fé á 22-146 daga meðgöngu (Ali & Hayder, 2007) og hjá írönsku Chall fé á 18-144 daga meðgöngu (Soroori o.fl., 2007). Næmni ómskoðunar um endaparm var marktækt meiri hjá yngri gripum (gemlingar-tvævetlur: 60-100%) en hjá eldri ám (10,2-61%) og betri næmni fékkst almennt með því að svelta þær fyrir skoðunina og þrýsta kviðnum upp á móti ómnemanum (Karen o.fl., 2004). Næmnin jókst eftir því sem leið á meðgöngu, enda sjást hildahnappar og fóstrið sjálft frá 26-28 daga meðgöngu og auðvelda þannig greiningu (Buckrell o.fl., 1986). Auk aldurstengdra áhrifa á næmni aðferðarinnar er án efa munur á ræktunarkynjum en í rannsókninni voru notaðir blendingar.

Snemmtæk fanggreining hefur verið gerð hjá sauðfé frá 22. degi meðgöngu með mælingu prógesteróns í blóði (P4) og meðgöngutengdra prótína, PAG (e. *pregnancy associated glycoproteins*), með allt að 100% næmni en sértæknin (e. *specificity*) í P4-mælingunni var ívið lægri, þar sem eitthvað var um fölsk jákvæð svör (Karen o.fl., 2003). Þessir höfundar ályktuðu að PAG-mæling væri ákjósanlegri en P4-mæling frá meðgöngudegi 22 (Karen o.fl., 2003). Prógesterón mælist í mismiklum styrk í blóði geldáa á fengitíma, eftir því hvar í gangmálahringnum ærin er. Lægsti styrkur prógesteróns (0,1 ng/ml) mældist á öðrum degi gangmálahringins (einum degi eftir að ær voru blæsma) og hann var hæstur á 15. degi gangmálahringins (yfir 2,5 ng/ml), en ærnar voru aftur blæsma á 18. degi (Stabenfeldt o.fl., 1969). Höfundum ber ekki saman hvaða viðmiðunargildi prógesterónstyrks skuli nota til greiningar á fangi hjá sauðfé 18 dögum eftir að ær er blæsma. Í einni rannsókn miðuðu Ganaie o.fl. (2009) við 1,75 ng/ml, en í annarri miðuðu Boscós o.fl. (2003) við 2,5 ng/ml, hvort tveggja mælt með sömu mótefnaæliaðferð (e. *enzyme immunoassay*, EIA). Snemmtæk fanggreining hjá geitum hefur verið reynd með prógesterón-mælingu á blóði og mjólk með annarri mótefnaæliaðferð (e. *radio immunoassay*, RIA) í rannsóknaskyni en aðferðin reyndist ekki næmari en að fylgjast með hvaða huðnur urðu blæsma á ný í viðkomandi hjörð (Engeland o.fl., 1997).

### 1.2.2. Þroski, næring og fósturdauði

Erlendar rannsóknir á kynþroska, meðgöngu og fóðrun gemlinga hafa bent til þess að fóðrun hafi önnur áhrif á meðgöngu gemlinga heldur en fullorðinna áa sem ganga með sín fyrstu lömb (Wallace o.fl., 2001). Í hópi léttfóðraðra gemlinga voru 26% (22/84) sem ekki urðu blæsma á fyrsta fengitíma en ekki fannst munur á líkamlegum þroska þeirra sem urðu blæsma og kynþroska gemlinga sem höfðu fengið mun meira fóður (Moore o.fl., 1985). Fengnir gemlingar sem fóðraðir eru með orkuríku fóðri setja orkuna í að auka sinn eigin vöxt og fitusöfnun frekar en í næringu fósturs og þroskun jógurs (Wallace o.fl., 2006). Þetta getur valdið fósturlátum á síðari hluta meðgöngu eða því að lömbin fæðast lítil og veikburða (Redmer o.fl., 2004). Einnig er broddmagn og mjólkurmagn umtalsvert minna hjá þessum gripum (Wallace o.fl., 2001). Wallace o.fl. (1997) sýndu fram á að prógesterónstyrkur í blóði gemlinga var mun lægri í þeim gripum sem þyngdust hratt en þeim sem þyngdust ekki eins hratt. Lömb þeirra gemlinga sem þyngdust hratt voru marktækt léttari við fæðingu og fylgjuhnappar voru færri og hildir léttari (Wallace o.fl., 1997).

Á Íslandi tíðkaðist lengi vel ekki að hleypa til gemlinga mjög víða, en erlendis er enn skemmri reynsla af því. Víða hefur það þó færest í vöxt í því skyni að hagræða kostnaði við uppeldi gimbrarlamba. Þannig var árið 2009 hleypt til um þriðjungs nýsjálenskra gemlinga samkvæmt samantekt Loureiro o.fl. (2010). Lambleysi hefur verið lýst í um 25% gemlinga á einstaka bæjum í Nýja-Sjálandi (Ridler o.fl., 2017), greint við hefðbundnar fósturtalningar við 60-94 daga meðgöngu. Einnig er minnst á sveiflur milli ára í fjölda fenginna gemlinga samkvæmt fósturtalningum í nýsjálenskri grein frá 2010 (Stevens, 2010). Í rannsókn sem gerð var í Nýja Sjálandi árið 2003 létu 5-10% gemlinga fósturi eða það sogaðist upp í legi (West o.fl., 2004). Í ástralskri rannsókn frá 2014 var bent á að snemmbært fósturlát (á fyrstu 30 dögum meðgöngu) spilaði stórt hlutverk í lambleysi Merinogemlinga (Paganoni o.fl., 2014). Enn fremur ályktuðu Paganoni o.fl. (2014) að aldur væri ekki áhrifaþáttur, en að aukinn lífþungi við tilhleyplingar hefði jákvæð áhrif á eggloshlutfall, fanghlutfall við 50 daga og frjósemi gemlinga. Rannsóknin fól í sér að tveir hópar voru fóðraðir á misorkuríku fóðri í 68 daga frá tilhleyplingum, en hóparnir voru fóðraðir eins það sem eftir var meðgöngu. Á hinn bóginn sýndi rannsókn á 15 nýsjálenskum hjörðum fram á að ekki væru tengsl milli þyngdaraukningar gemlinga, frá fengitíma og fram að burði, og fanghlutfalls þeirra (Stevens, 2010).

Í rannsókn frá árinu 1977 var velt upp spurningunni hvort eggfrumur og fósturvísar gemlinga (um 8 mán) væru minna lífvænleg en eldri áa (3-5 vetra) og bentu niðurstöður til þess að fósturvísar eldri áa væru tvisvar sinnum lífvænlegri (Quirke & Hanrahan, 1977). Rannsóknin var framkvæmd með því að taka fósturvísar úr báðum hópum og setja upp hjá eldri ám (3-5 vetra gömlum) og þess vegna gefa þessar niðurstöður mjög takmarkaðar upplýsingar um það hvernig fósturvísunum hefði reitt af ef þeir hefðu fengið að dvelja áfram í eigin móðurkviði.

Margar af þeim rannsóknum sem gerðar hafa verið á næringu gemlinga á meðgöngu eru í raun tilraunalíkan fyrir næringu unglingsstúlkna á meðgöngu en fylgni er milli lágs aldurs móður og lítillar fæðingarþyngdar (Wallace o.fl., 2006; Wallace o.fl., 2001; Wallace o.fl., 1997). Í sænskri tölfraeðirannsókn sem tók til tímabilsins 1973-1989 kom fram að

unglingsstúlkur voru líklegri til að missa fóstur seint á meðgöngu, fæða andvana barn eða barn sem deyr skömmu eftir fæðingu en fullorðnar frumbyrjur (Olausson o.fl., 2005). Tekið var fram að þessi áhætta tengdist ekki síst ýmsum félagslegum þáttum, en bæði fæðingum og ungbarnadauðsföllum fækkaði á tímabilinu, ekki síst vegna almennrar þróunar í samfélaginu og heilbrigðisþjónustu. Höfundarnir ályktuðu að niðurstöðurnar sýndu fram á líkamlegan vanþroska til þess að ganga með og ala fullburða barn (Olausson o.fl., 2005). Líkamlegur vanþroski sveiflast þó ólíklega svo mikið milli árganga í íslenskum sauðfjárhjörðum en getur þó mjög líklega skýrt þá staðreynd að þegar best árar er þó aldrei hægt að búast við jafngöðu fanghlutfalli hjá gemlingum og eldri árgöngum.

### 1.2.3. Smitvaldar og fósturdauði

Smitvöldum sem valda fósturláti má skipta í sértæka smitvalda (e. *abortifacients*) og aðra smitvalda sem valda tilfallandi fósturláti. Ær sem er haldin smitsjúkdómi getur þannig misst fóstur þó svo að smitið hafi ekki tekið sér bólfestu í legi, fylgju eða fósttri, til dæmis vegna almennra bólguviðbragða (Boyd & Gray, 1992).

Algengustu smitvaldar sem valda fósturláti hjá sauðfé erlendis eru bakteríurnar *Chlamydomphila abortus*, *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.* og *Listeria monocytogenes* og sníkjudýrið *Toxoplasma gondii* (West o.fl., 2006). Auk þess þekkjast veirur sem valda fósturláti, svo sem Border Disease veiran (BDV), Schmollenberg veiran og aðrar sem þekkjast ekki á norðlægari slóðum (Kahn, C. M., 2005). Sníkjudýrið *Neospora caninum* var grunað um að valda fósturdauða hjá nýsjálenskum gemlingum eftir að mótefni gegn því mældust í hjörð þar sem fósturlát var vandamál (West o.fl., 2006). Sami grunur var uppi á þremur bæjum þar sem fósturlát urðu hjá gemlingum og ám en ekki hefur verið sýnt fram á að *N. caninum* valdi fósturláti hjá sauðfé þar sem skortur er á sambærilegum gögnum frá bæjum þar sem ekki verða fósturlát (Howe o.fl., 2008). Í enn einni nýsjálenskri rannsókn voru gerðar mótefnaælingar á gemlingum gegn bakteríum af gerðinni *Leptospira* og 9% óbólusettra gemlinga skiluðu ekki lambi í samanburði við 5% þeirra sem voru bólusettt gegn leptóspírum (Ridler o.fl., 2015)

Sértækir smitvaldar sem valda fósturláti þekkjast ekki margir hérlendis, en mótefnaælingar á gemlingum með dautt fóstur voru neikvæðar fyrir *Brucella ovis*, *Coxiella burnetti*, *Clamydomphila abortus*, BDV og *Toxoplasma gondii* (Emma Eypórsdóttir o.fl., 2009). Auk þess greindist *N. caninum* ekki í rannsókn á kýrfóstrum þegar gerð voru greiningarpróf fyrir sníkjudýrinu árið 2003 (Oddsdóttir o.fl., 2004).

Flestar sýkingar sem valda fósturláti leggjast jafnt á alla aldurshópa og það er því hægt að telja ólíklegt að um slíka smitvalda sé að ræða. Hins vegar eru yngri gripir móttækilegir fyrir ýmsum sýkingum sem eldri gripir hafa myndað mótstöðu gegn, svo sem veirusmiti og *Mycoplasma* bakteríum. Bændur hafa talið sig sjá fylgni milli orf-útbrota að hausti og þess hvort lambleysi verður áberandi vorið eftir, en það leiðir hugann að því hvort um er að ræða ósértækar afleiðingar veirusmits (MacLachlan o.fl., 2000).

#### 1.2.4. Aðferðir til greininga

Í einhverjum tilfellum geta svokallaðar meinkennandi (pathognomonic) breytingar á vefjum bent sterklega til ákveðins smitvalds, þá sérstaklega í fylgju og fósturlíffærum. Í öðrum tilfellum eru breytingar ekki meinkennandi og þá eru notaðar sértækari greiningaraðferðir, svo sem mælingar á mótefnum, mótefnalitun á vefjum og bakteríu- eða veiruræktun. Vefjaskoðun á fylgju og fósturlíffærum getur gefið hugmynd um orsök fósturláts en í mörgum tilfellum er ekki hægt að komast að niðurstöðu, ýmist vegna þess að rannsóknarefniviðurinn er í slæmu ásigkomulagi eða engar vefjabreytingar sjást (Szeredi o.fl., 2006; Moeller, 2001; Miller & Quinn, 1975).

Til þess að komast nær greiningu á orsökum fósturdauða er mikilvægt að byrja á því að afla upplýsinga, til dæmis um hlutfall gripa sem missa fóstur, aldur gripanna, hvort nýir gripir hafi komið í hjörðina nýlega, og hvort einhver sjúkdómseinkenni hafi sést á gripunum.

Annað mikilvægt atriði er tímasetning, þ.e. hvenær á meðgöngunni fóstrið drepst. Sumar orsakir valda fósturdauða á þröngu tímabili meðgöngunnar, en aðrar eru ósértækari og eru ekki bundnar ákveðnu tímabili. Til dæmis valda sumir smitvaldar fósturdauða seint á meðgöngu en einnig fæðingu vanþroskaðra, lítt lífvænlegra lamba (kramarlömb), svo sem bakterían *Campylobacter fetus* (Hedstrom o.fl., 1987) og sníkjudýrið *Toxoplasma gondii* (Buxton o.fl., 2007), sem þekkjast hér á landi.

Enn fremur er mikilvægt að gera klíniska skoðun á gripunum og meinafræðilega rannsókn á fósturum og fylgjum sem kunna að vera aðgengileg. Mikilvægt er að hafa í huga að orsök finnst einungis í litlu hlutfalli af fósturlátstílfellum sem rannsökuð eru hjá sauðfé (44,3-75%; Szeredi o.fl., 2006).

Meinafræðiskoðun á efniviði úr fósturlátstílfellum felur í sér sýnatökur úr fylgju (nokkur sýni) og löngum lista fósturlíffæra, séu þau í góðu ásigkomulagi, auk vökvásýna úr líkamsholum eða vinstur. Á þessum sýnum er hægt að gera eftirtaldar greiningar:

- Sýklaræktun
- Veiruræktun
- Vefjaskoðun í smásjá
- Vefjaskoðun í rafeindasmásjá
- Mótefnalitun á vefjasýnum
- Mótefnamælingar á vökvásýnum eða uppleystum líffærum

Mikilvægt er að túlka niðurstöður allra greininga í samhengi við aðrar niðurstöður, enda er ekki óalgengt að bæði komi fram fölsk jákvæð og fölsk neikvæð svör (McCoy o.fl., 2007; Uzal o.fl., 2004; Williams o.fl., 1997; Kennedy o.fl., 1964).

## 2. Uppsetning rannsóknarinnar

Á tímabilinu nóvember 2015 til júní 2018 tók rannsóknin til 623 gimbra (tafla 1). Einnig var árið 2017 bætt við rannsóknum á 15 hrútum sem hleypt hafði verið til gimbra á rannsóknarbæjunum, auk lambhrúta sem ekki voru hjá gimbrum.

**Tafla 1.** Yfirlit yfir fjölda gimbra, sýna og krufninga á rannsóknarbæjunum haustin 2015-2017

Haust	Bæir (n)	Ásettar gimbrar (n)	Sýni (n)	Krufningar (n)
2015	4	182	170	7
2016	3	237	90	2
2017	3	204	112	0
Samtals		623	372	9

Á þessu tímabili var fylgst með þremur árgöngum ásetningsgimbra á þremur bæjum (auk innsendra gimbra af fjórða bænum til krufningar) og fanghlutfall skoðað í samhengi við ýmsar upplýsingar. Þessum upplýsingum var safnað í því skyni að svara eftirfarandi rannsóknarspurningum:

### a. Hvenær á meðgöngunni tapa gemlingar fósttri?

Til þess að svara þessari spurningu var gerð snemmtæk fanggreining á hópnum. Veturinn 2015-2016 var notuð prógesterónmæling í blóði um 35-37 dögum eftir að hleypt var til. Mælingin fór fram með óbeinu ónæmisprófi og reyndist ekki geta greint fang í gripunum með neinni nákvæmni. Veturinn 2016-2017 var þess vegna brugðið á það ráð að greina fang með snemmtækri ómskoðun um endaparm. Sjá niðurstöður í kafla 3.2.

Fangskoðun með ómun var þannig gerð á hverjum grip í þrígang, fyrst um endaparm en í tvö skipti með hefðbundinni fósturtalningu um kviðvegg. Þannig mátti greina fósturdauða frá rúmlega mánaðarmeðgöngu og fram að burði.

### b. Er fylgni milli fósturdauða og þungabreytinga fyrir og á meðgöngu?

Gemlingar voru vigtaðir reglulega fyrir og eftir fengitíma, og á meðan á meðgöngu stóð til þess að fylgjast með þungabreytingum hvers og eins. Niðurstöður fósturtalninga og sauðburðar voru að lokum bornar saman við tölur um þungabreytingar. Sjá niðurstöður í kafla 3.3.

### c. Er mögulegt að greina meinafræðilegar breytingar hjá móður eða fósttri?

Þessi spurning snerist um að leita eftir einkennum sjúkdóma sem valdið gætu fósturdauða hjá gemlingum. Fylgst var með almennu heilsufari og áti hjá gemlingunum, en að auki voru tekin blóðsýni hjá 30 gimbra úrtaki á hverjum bæ í þrígang á fengitíma og meðgöngu og almennur blóðhagur greindur. Við sýnatökur var einnig leitað eftir og skráð merki um sjúkdóma ef einhver voru. Nokkrir gemlingar sem vitað var að væru að tapa fósttri (skv. niðurstöðum fósturtalningar) voru teknir til krufningar á Keldum, bæði frá þeim bæjum sem tóku þátt í rannsókninni en einnig frá bæ þar sem lambleysi hefur verið vandamál undanfarin ár. Ítarleg skoðun var gerð á mikilvægum líffærum og vefjasýni tekin til vefjaskoðunar, veirurannsóknar,

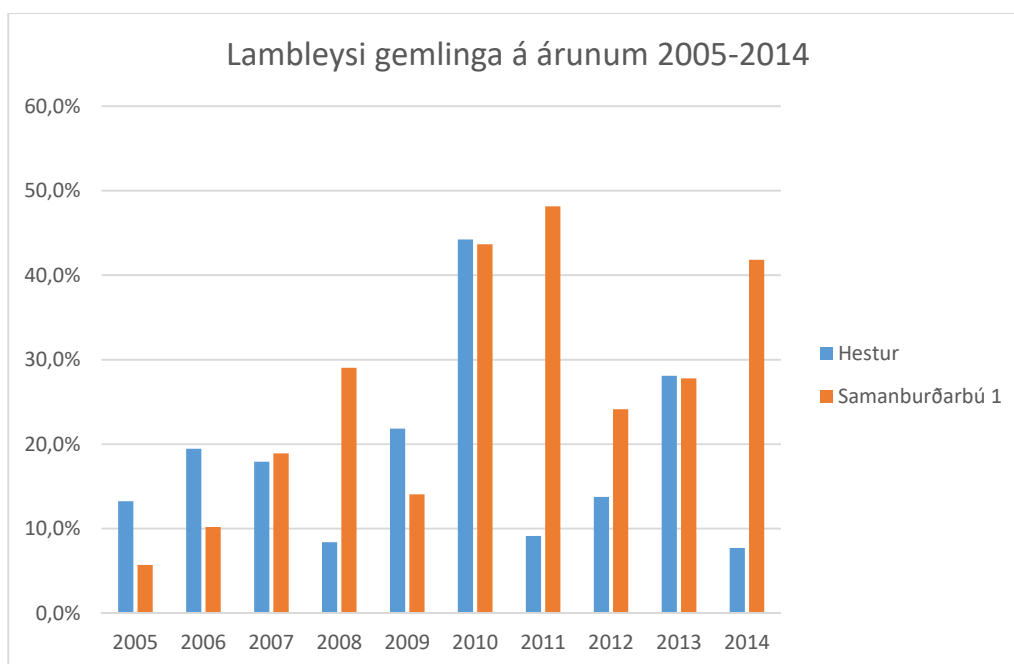
bakteríuræktunar og rafeindasmásjárskoðunar. Einnig voru tekin sýni til ræktunar úr húðbreytingum á æxlunarfærum gemlinga og lambhrúta. Sjá niðurstöður í köflum 3.1. og 3.4.

## 2.1. Efniviður og aðferðir

Rannsóknin þróaðist frá ári til árs og verður því sagt frá aðferðum hvers fengitímabils fyrir sig, þ.e. veturna 2015-16, 2016-17 og 2017-18.

### 2.1.1. Fyrsti áfangi 2015-16

Haustið 2015 voru teknir í rannsóknina 155 gemlingar á Tilraunabúinu að Hesti og 27 gemlingar á litlu sauðfjárþú í Grímsnesi (samanburðarbú 1, S1). Á Hesti hafði fanghlutfall gemlinga sveiflast nokkuð undanfarin ár og á samanburðarbúinu hafði lambleysi gemlinga ekki farið undir 24% frá árinu 2010 (mynd 1). Rannsóknin miðaði að því að gera snemmtæka fanggreiningu, skrá þyngdaraukingu og fóðrun og kryfja gemlinga með nýdauð fóstur skv. fósturtalningu.



**Mynd 1.** Hlutfall lamblausra gemlinga á sauðburði á Hesti og samanburðarbú 1 árin 2005-2014

Blóðsýni vegna blóðhags (almennt ástand) og sermis til mótefnaþælinga voru tekin úr úrtakshópi 30 gemlinga á Hesti og 27 gemlinga á S1 í byrjun desember rétt áður en hleypt var til (0 gildi) og aftur 35-37 dögum síðar þegar hrútar höfðu verið teknir úr, en við það tækifæri var einnig tekið blóðsýni úr öllum hópnum á báðum bæjum til prógesterónmælinga. Þriðja

blóðsýnið til blóðhagsgreiningar var tekið úr úrtakshópnum um 90 dögum eftir að hleypt var til.

Til prógesterónmælinga var notað óbeint samkeppnis-ELISA próf fyrir sauðfé frá Abnova (kit KA2323, Abnova Corp., Taiwan) og fór mælingin fram á Keldum.

Fósturtalning var gerð tvisvar á öllum gemlingum 71/78 dögum frá því að hleypt var til og endurtekin 102/112 dögum eftir tilhleytingar.

Á Hesti voru gemlingar vigtaðir mánaðarlega og vigtin skráð.

Þrjár gemlingar voru sendir frá Hesti til krufningar að Keldum í mars 2016 eftir að fósturtalning hafði leitt í ljós deyjandi fóstur. Að auki sendu tveir bændur gemlinga til krufningar af sömu ástæðu í febrúar, en tveir gemlingar bárust frá búi á Vesturlandi (S2, sjá kafla 2.1.2.) og þrjár frá búi á Norðurlandi.

### 2.1.2. Annar áfangi 2016-17

Til viðbótar við Hestsbúið og S1 var bætt við samanburðarbúi 2 (S2) sem sent hafði tvo gemlinga til krufningar í febrúar 2016 vegna þess að við fósturtalningu höfðu sést í þeim fóstur sem voru við það að drepast.

Rannsóknin miðaði sem fyrr að því að gera snemmtæka fanggreiningu á gemlingum til að afla upplýsinga um fanghlutfall og tímasetningar fósturdauða. Í stað prógesterónmælinga á blóði var notuð ómskoðun um endaparm til að greina fang 31-41 degi eftir að hrútar voru settir í hópinn.

Blóðsýni vegna blóðhags (almennt ástand) og sermis til mótetnamælinga voru tekin úr úrtakshópi 30 gripa á hverju af búunum þremur 14-17 dögum áður en hleypt var til (0 gildi) og aftur 96-111 dögum eftir að hleypt var til.

Fósturtalning var gerð tvisvar á öllum gemlingum 66-80 dögum frá því að hleypt var til og endurtekin 96-111 dögum eftir tilhleytingar.

Á Hesti voru gemlingar vigtaðir mánaðarlega og vigtin skráð.

### 2.1.3. Þriðji áfangi 2017-18

Vísbendingar frá vetrinum 2016-17 höfðu bent til þess að smit væri að fara á milli hrúta og gimbra á fengitíma. Næsti áfangi verkefnisins snerist því um að rannsaka heilsufar ásetningslambanna á fengitíma, og beina sjónum bæði að gemlingum og lambhrútum. Ekki þótti þörf á aukalegum ómskoðunum til þess að greina tímasetningar fósturdauða, enda höfðu góðar upplýsingar aflast um það veturinn áður.

Leitað var að merkjum um veirusmit hjá úrtaki gemlinga og hrúta með því að taka stroksýni úr nösnum og æxlunarfærum (skeið og skaufa). Tekin voru sýni úr 5 gemlingum og einum hrúti í hverri kró, auk varahrúta (alls 28 sýni á Hesti, 13 á S1 og 15 á S2). Þetta var gert 2-9 dögum



áður en hrútar voru settir í og aftur 49-55 dögum eftir að þeir voru settir í (18-31 degi eftir að þeir voru teknir úr). Gerð var almenn herpes veirugreining á stroksýnunum með PCR aðferð á Keldum.

Blóðsýni voru tekin úr sömu gripum við sömu tækifæri, og sermi geymt til mótefnaþælinga.

Á Hesti var gerð fósturtalning tvisvar sinnum eins og árin á undan, 76 og 105 dögum eftir að hleypt var til. Á samanburðarbúum 1 og 2 var einungis gerð hin hefðbundna fósturtalning 80 dögum eftir að hleypt var til (Tafla 2).

Á Hesti voru gemlingar vigtaðir mánaðarlega og vigtin skráð.

#### 2.1.4. Yfirlit yfir sýni og athuganir 2015-2018

Tafla 2 sýnir tímasetningar fósturtalninga veturna 2015-2018 á rannsóknarbúunum þremur. Tímasetningin er gefin upp í dögum eftir að hrútar voru settir í gemlingahópna. Auk hefðbundinnar fósturtalningar um 70 d eftir tilhleyplingar var aukatalning u.þ.b. mánuði síðar.

**Tafla 2.** Tímasetning fyrri og seinni fósturtalninga, gefin upp í dögum eftir að hrútar voru settir í

Vetur	Hestur		Samanburðarbú 1		Samanburðarbú 2	
	Fyrri talning	Seinni talning	Fyrri talning	Seinni talning	Fyrri talning	Seinni talning
2015-16	71	102	78	112	-	-
2016-17	70	99	80	111	66	96
2017-18	76	105	80	-	80	-

Tafla 3 sýnir fjölda blóðsýna sem tekin voru úr úrtaki gemlinga á rannsóknarbúunum í tveimur fyrstu áföngum rannsóknarinnar. Blóðsýnin voru tekin til þess að fylgjast með vísbendingum um almennt heilsufar gripa. Ekki þótti ástæða til að kanna blóðhag gemlinga veturinn 2017-18, út frá niðurstöðum áður genginna vetra.

**Tafla 3.** Fjöldi blóðsýna sem tekin voru úr úrtaki gemlinga til greiningar á blóðhag veturna 2015-17

Vetur	Hestur	Samanburðarbú 1	Samanburðarbú 2
2015-2016	90	81	-
2016-2017	60	54	60
Samtals	150	135	60

Enn fremur voru tekin sermissýni úr sama úrtakshóp gemlinga á rannsóknarbúunum þremur, sem voru fryst og varðveitt til mótefnamælinga ef þess gerðist þörf, sjá töflu 4.

**Tafla 4.** Fjöldi sermissýna sem tekin voru úr úrtaki gemlinga veturna 2015-18, til mótefnamælingar síðar

	Hestur	Samanburðarbú 1	Samanburðarbú 2
2015-2016	90	81	-
2016-2017	60	54	60
2017-2018	56	26	30
Samtals	206	161	90

Veirustroksýni voru tekin fyrir og eftir fengitíð 2017-18 úr úrtaki gemlinga og hrúta, bæði úr nösum og æxlunarfærum, sjá töflu 5.

**Tafla 5.** Fjöldi veirustroksýna sem tekin voru úr úrtaki gemlinga veturinn 2017-18. Tekin voru tvö sýni úr hverjum grip, annars vegar úr nösum og hins vegar úr skeið eða skaufhúsi

	Hestur	Samanburðarbú 1	Samanburðarbú 2
Fyrir fengitíð	2x28	2x13	2x15
Eftir fengitíð	2x28	2x13	2x15
Samtals	112	52	60

Á Hesti voru gemlingar vigtaðir með u.þ.b. mánaðar millibili og þungabreytingar reiknaðar í g/dag milli vigtana. Tölurnar voru settar inn í töflu ásamt fjölda fóstura við fósturtalningu og niðurstöður sauðburðar (bar/lamblaus). Vigtanir voru einnig gerðar á samanburðarbúunum, en sjaldnar, einkum til þess að fylgjast með áti og þrifum gemlinganna.

### 3. Niðurstöður og umræða

Hér verða helstu niðurstöður rannsóknartímabilsins 2015-18 raktar og ræddar undir viðkomandi köflum.

#### 3.1. Almennt heilsufar og blóðhagur

Ekki varð vart við almennan sjúkdóm eða slappleika í gimbrunum á rannsóknartímabilinu. Orfnabbar sáust í munnvikum og klaufhvarfi stöku grips á öllum þremur bæjum, auk hósta og slíms í nösum á Hesti en það var ekki áberandi á S1 og S2. Ekki virtist vera fylgni milli slíkra einkenna og lambleysis. Hafa ber í huga að lambleysi var ekki alltaf af slíkri stærðargráðu að búast mætti við fylgni.

Blóðhagsmælingar á 144 gemlingum í 345 sýnum á fyrstu tveimur áföngum rannsóknarinnar voru í samræmi við klínískar athuganir, enda benti ekkert til þess að gripirnir væru haldnir sjúkdómi á þeim tíma sem sýnin voru tekin. Gerðar voru blóðhagsmælingar þrisvar veturinn 2015-16 og ekki var munur á blóðgildum lamblausra gemlinga og þeirra sem báru að vori. Árið eftir, 2016-17, voru prótíngildi í blóði að jafnaði lægri fyrir fengitíð (nóvember) hjá þeim sem urðu lamblauser, en hjá þeim sem báru að vori ( $p=0,037$ ). Þessi munur er óútskýrður og verður að taka fram að meðalgildið var 70 g/l hjá þeim gripum sem áttu eftir að vera lamblauser, en viðmiðunargildið er 56-78 g/l (IDEXX VetTest chemistry analyzer - Operator's Manual, 2010). Prótínstyrkur í blóði þessara gripa var því vel innan eðlilegra marka.

##### 3.1.1. Klínísk skoðun við sýnatökur

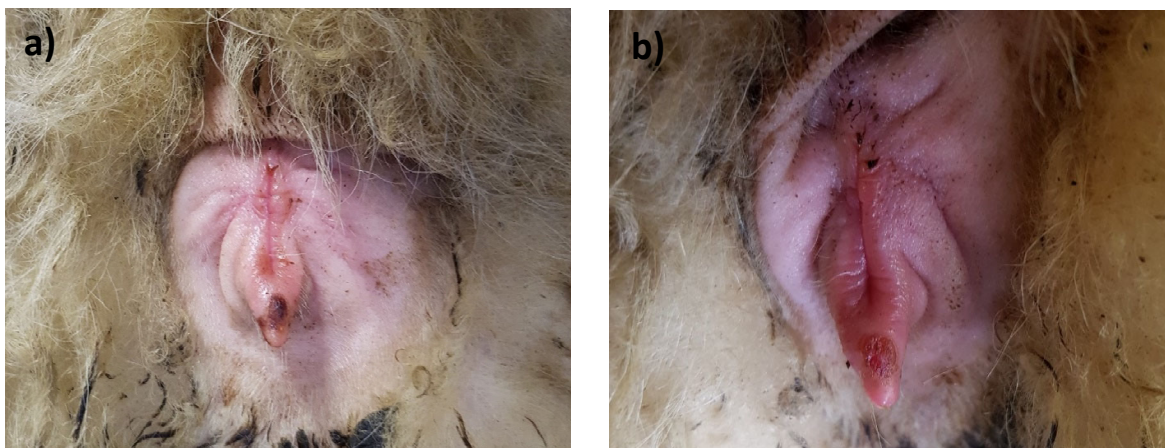
Við klíníska skoðun og stroksýnatökur úr nösum og æxlunarfærum haustið 2017 áður en hrútar voru settir í var ekki að sjá neitt óeðlilegt. Annað var uppi á teningnum við seinni skoðunina þegar hrútar höfðu verið teknir úr. Þá sáust bólgubreytingar og sár í húð á skeiðarbörnum nokkurra gimbra í úrtakinu og á skafhúsi nokkurra hrútanna. Ákveðið var að skoða alla gemlinga á Hesti viku síðar og taka sýni fyrir frumuskoðun og sýklaræktun. Þann dag reyndust 49 gemlingar vera með breytingar á skeiðarbörnum en breytingar sáust ekki á 54 gripum. Einnig sáust breytingar á fimm eldri ám af 49 sem höfðu verið hjá lambhrúti sem var með skafhúsbólgu. Af lambhrútunum voru fjórir af sex hrútum með breytingar og annar af tveimur veturgömlum. Sjá má samantekt yfir rannsóknarbúin þrjú í töflu 6.

**Tafla 6.** Yfirlit yfir fjölda gemlinga með og án húðbreytinga við skoðun í febrúar 2018, eftir bæjum og hrútum á hverjum bæ. Hrútar merktir með \* voru með sár og bólgu á skaufhúsi við sama tækifæri

Bú	Hrútur	Húðbreytingar á æxlunarfærum		
		Já	Nei	hlutfall
Hestur	a	6	20	23,1%
	b *	15	12	55,6%
	c *	17	7	70,8%
	d *	11	15	42,3%
	alls	49	54	47,6%
S1	e *	4	12	25,0%
	f *	4	13	23,5%
	alls	8	25	24,2%
S2	g	16	14	53,3%
	h *	18	18	50,0%
	alls	34	32	51,5%

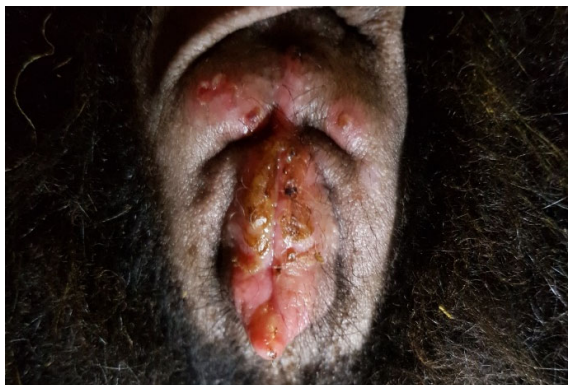
Breytingarnar voru á ýmsum stigum, ýmist roði og bólgur, smáblöðrur, sár eða hrúður, og voru misáberandi (mynd 2). Í sumum tilfellum var greinilegt að sár hafði verið til staðar og var gróið en í öðrum tilfellum var líklega komin bakteríusýking ofan í upphaflega sárið (mynd 3).

Stroksýni voru tekin úr þremur gripum á Hesti og S1 til sýklaræktunar og ræktaðist blandaður gróður slímhúðarsýkla (stafýlókokkar, *Aerococcus* og *Moraxella*) auk *E.coli*. Ómögulegt er að segja með vissu hversu stór hluti hópsins hafði verið með slíkar breytingar í allt og því ekki hægt að gera grein fyrir þýðingu þessara breytinga fyrir frjósemi gemlinganna. Hrútarnir voru með mismiklar breytingar á skaufhúsi, allt yfir í miklar sárskorpur allan hringinn á ytri kanti skaufhúss en ekki var að sjá breytingar á skaufaslímhúð.



**Mynd 2.** Skeiðarbarmar á gemlingi á samanburðarbúi 1 (S1), myndirnar eru teknar árið 2018 með 7 daga millibili. a) 1.feb sást dökkur blettur (drep eða mar?) á neðri barmamótum (e. *ventral commisure*), þroti og roði í skeiðarbörnum b) 8.feb hafði húðin rofnað og sár myndast á neðri barmamótum og roði í skeiðarbörnum.

Breytingar sem þessar þekkjast hjá hrútum og hafa verið tengdar hlandbruna eða járnrottum sem hrútarnir liggja á. Hrútarnir höfðu verið á húsi í 7 vikur þegar fyrri skoðun var gerð og þá sáust ekki vísbendingar um þessar breytingar, svo það er ólíklegt að einungis sé járnrottum um að kenna. Ekki var marktæk fylgni milli breytinga á æxlunarfærum og þess hvort gemlingur varð lamblaus eða ekki, enda er ekki hægt að segja með vissu til um fjölda gripa sem voru með slíkar breytingar í heild og lambleysi minna vandamál vorið 2018 en vorið 2017 (sjá kafla 3.2.).



**Mynd 3.** Skeiðarbarmar á gemlingi á Hesti, mynd tekin 8. feb 2018. Protí, bólga, sár og drep eru eftir endilöngum skeiðarbörnum beggja megin og í efri og neðri barmamótum. Einnig eru bólgur, sár og drep á spöng upp við endaparmsop. Blandaður bakteríugróður ræktaðist úr sýnum.

Sárabólgu á skaufa og skeiðarbörnum hjá suðurafrísku sauðfé, sérstaklega Dorper-fé var fyrst lýst 1979 en ekki hefur tekist að bera kennsl á orsökina þó bakteríurnar *Mycoplasma mucooides* og *Trueperella pyogenes* hafi verið bendlaðar við þennan sjúkdóm (Kidanimariam o.fl., 2005). Þessar örverur, eins og margar aðrar, fundust einnig hjá heilbrigðu fé og var yngri fé (undir þrevetur) líklegri til að vera með sár á æxlunarfærum en eldra. Það er því líklegt að eitthvað annað sé undanfari ofangreindra sýkla, hvort sem það er veirusmit eða efnasamsetning í slímhúð æxlunarfæra, sem veldur þessum breytingum. Til dæmis hafa tegundir bakteríunnar *Moraxella* ræktast úr augnsýkingum í hreindýrum en voru í því tilfelli kjölfarssýking ásamt fleiri bakteríum eftir frumsýkingu með alfaherpesveirunni CvHV-2 (Tryland o.fl., 2009). *Moraxella bovis* olli fósturláti, uppsogi fóstura og minni gotum hjá músum í smittilaun (Norman & Elissalde, 1979) en er ekki þekkt að því að valda fósturláti hjá nautgripum. Enn fremur er líklegast að smit með bakteríunni myndi valda fósturláti og greinanlegum sjúkdómi hjá gripum á öllum aldri.

### 3.2. Fanggreining og frjósemi

Snemmtæk fanggreining með prógesterónmælingu veturinn 2015-2016 reyndist ekki möguleg því niðurstöður úr mælingunni voru ekki áreiðanlegar. Fölsk neikvæð svör reyndust vera um 10% og í öðrum tæpum 10% sýna mældist ekkert prógesterón. Einnig fannst ekki marktæk fylgni milli prógesterónstyrks og talna úr fósturtalningu nokkrum vikum síðar. Árið eftir, 2016-2017, var því ákveðið að nota ómskoðun um endaparm um 20-30 daga eftir að hrútar voru settir í hópinn til þess að greina fang snemma.

Gemlingar sem voru fleirlembdir í fyrri fósturtalningu, en voru með eitt eða fleiri dauð fóstur í næstu, töldust hafa misst þó eitt væri enn á lífi. Þannig eru taldir með einstaka gemlingar

(þeir voru fáir) sem misstu a.m.k. eitt fóstur en báru jafnvel samt að vori. Þetta var gert til þess að telja til öll fóstur sem kvikna en skila sér ekki sem lömb að vori. Einnig er gefinn upp lambafjöldi pr. gemling, enda sá mælikvarði mest notaður við mælingu á frjósemi í íslenskum sauðfjárhjörðum.

### 3.2.1. Frjósemi veturinn 2015-2016

Tafla 7 sýnir yfirlit yfir frjósemi á Hesti og S1 veturinn 2015-2016. Þó að snemmtæk fanggreining hafi ekki reynst möguleg þann veturinn benda niðurstöðurnar til þess að langflestir gemlingar hafi fest fang og fósturdauði hafi að mestu átt sér stað milli fyrri og seinni fósturtalningar.

**Tafla 7.** Yfirlit yfir frjósemi á Hesti og samanburðarbúi 1 (S1) veturinn 2015-16

	Hestur	S1
Fjöldi gemlinga	154	26
Fengnar við 70 d	140 (91%)	26 (100%)
Lömb pr gemling 70 d	1,25	1,46
Fengnar við 100 d	127 (82%)	25 (96%)
Lömb pr gemling 100 d	1,12	1,38
Létu milli talninga	13 (8,4%)	1 (3,8%)
Fjöldi sem bar	126 (82%)	25 (96%)
Fjöldi fæddra lamba pr gemling	1,12	1,38

Lambleysi var óvenjulítið á samanburðarbúi 1 (S1) og vandamálið var minna á Hesti en oft áður. Þannig festu að minnsta kosti 91% fang á Hesti en allir gemlingar á S1 festu fang og einungis ein skilaði ekki lambi. Í heildina var lambleysi 18% á Hesti og 4% á S1 og hafði frjósemi gemlinganna á S1 ekki verið svo góð síðan árið 2005. Þó svo að lambleysi hafi verið lítið áberandi mátti sjá breytileika í fanghlutfalli milli hrúta á Hesti (tafla 8), en slíkar einstaklingsbreytingar eru alltaf viðbúnar.

**Tafla 8.** Frjósemi gemlinga á Hesti vorið 2016 eftir hrútum

	Fjöldi gemlinga	Fjöldi sem bar	hlutfall sem bar
Hrútur A	5	4	80%
Hrútur B	24	16	67%
Hrútur C	25	24	96%
Hrútur D	21	18	86%
Hrútur E	4	2	50%
Hrútur F	22	16	73%
Hrútur G	27	22	81%
Hrútur H	21	19	90%
Hrútur I	5	5	100%
Samtals	154	126	81,8%

### 3.2.2. Frjósemi veturinn 2016-2017

Ekki hafði tekist að greina fang fyrir 60-70 daga meðgöngu í gemlingum í janúar 2016 og árið eftir var þess vegna brugðið á það ráð að nota snemmtæka ómskoðun. Á Hesti var reynt að ómskoða gemlinga í janúar 2017, 23 dögum eftir að hrútar voru settir í, en það reyndist erfitt að greina fang með vissu þar sem fáir gemlingar voru gengnir nægilega langt með. Einungis voru skoðaðir 17 gripir þann dag og ákveðið að seinka fangskoðun þar til 31 dagur var liðinn frá því að hleypt var til. Þá gekk mun betur að greina fang hjá gemlingunum með góðri vissu.

Snemmtæk ómskoðun fór fram á S1 og S2 41 og 39 dögum eftir að hleypt var til. Eins og sjá má í töflu 9 var fanghlutfall ásættanlegt á öllum þremur búum.

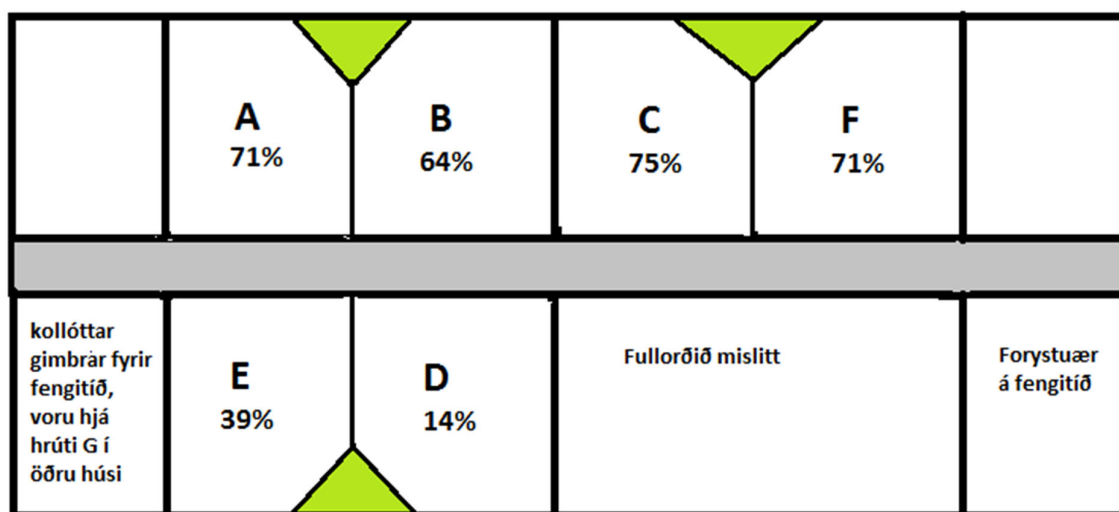
Fósturtalningar á Hesti rúmum mánuði síðar sýndu að af þeim sem höfðu verið fengnar í janúar voru 30 búnar að missa að minnsta kosti eitt fóstur 70 dögum eftir að hleypt var til, og 19 að auki rúmum mánuði eftir það. Í allt höfðu því 49 (34%) misst eitt eða fleiri fóstur á fyrstu þremur mánuðum meðgöngunnar, meirihlutinn eftir fyrri fósturtalningu. Á samanburðarbúi 1 var fanghlutfall vel ásættanlegt við fósturtalningar og ekki mikið um fósturdauða. Á samanburðarbúi 2 var nokkuð um að gemlingar festu fang á seinna gangmáli enda bættist nokkuð í hóp fenginna gripa við fyrri talningu en eftir það fór að halla undan fæti og talsvert var um fósturdauða fram að seinni talningu 96 dögum eftir að hrútar voru settir í.

Á sauðburði 2017 hafði enn aukist hlutfall lamblausra gemlinga á Hesti, en það fór svo að 57% gemlinga báru fullburða lambi 2017 (tafla 9). Á S1 báru 80% gemlinga fullburða lambi sem er með besta móti undanfarin ár. Frjósemi á öllum búunum var slakari en árið á undan, þó hún hafi verið viðunandi á samanburðarbúi 1 eins og fyrra árið.

**Tafla 9.** Frjósemi gemlinga á Hesti og samanburðarbúum veturinn 2016-17

	Hestur	S1	S2
Fjöldi gemlinga	143	30	66
Fengnar við 30 d	121 (85%)	27 (90%)	59 (89%)
Fengnar við 70 d	102 (71%)	26 (87%)	55 (83%)
Lömb pr gemling 70 d	1,03	1,17	1,05
Fengnar við 100 d	81 (57%)	25 (83%)	45 (68%)
Lömb pr gemling 100 d	0,78	1,13	0,82
Létu milli 70 d og 100 d	29 (20%)	1 (3,3%)	15 (23%)
Fjöldi sem bar	82 (57%)	24 (80%)	29 (44%)
Fjöldi fæddra lamba pr gemling	0,58	1,1	0,55

Þegar fanghlutfall og frjósemi á Hesti vorið 2017 voru skoðuð eftir króm á fengitíma kom skýr munur í ljós. Áberandi slök frjósemi var hjá tveimur hrútum, í króm D og E en þeir höfðu verið í aðliggjandi króm með gemlingum á fengitímanum. Eins og sést á mynd 4 deildu gripir í aðliggjandi króm fóðurgrind og voru áberandi fæstir gemlingar úr króm E og D sem skiluðu lambi á sauðburði. Í flestum króm var lambleysi of mikið, en hinar krærnar voru þó mun skárri. Gemlingar í kró G voru hjá hrúti í öðru húsi. Gemlingar í kró D voru strax í janúar með lágt fanghlutfall, en í kró E var 96% fanghlutfall í janúar. Við fósturtalningar hafði fanghlutfallið versnað mjög mikið í kró E, en þá voru 68% gemlinga með fangi. Þetta mynstur fósturdauda bendir til þess að hugsanlegt smitefni hafi valdið snemmbærum fósturdauda í kró D, smitast yfir í kró E í sameiginlegri fóðurgrind og tekið að valda fósturdauda á miðri meðgöngu hjá gemlingum í kró E (tafla 10).



**Mynd 4.** Uppröðun gemlingskróa A-F (auk gimbra í G sem fóru úr húsinu á fengitíð) á Hesti á fengitíð 2016-17 og hlutfall gemlinga sem skiluðu lambi



Á samanburðarbúi 1 (S1) var mjög lítið um lambleysi gemlinga á rannsóknartímabilinu og gögnin gáfu því ekki tilefni til þess að kanna samhengi milli hrúta og lambleysis. Á samanburðarbúi 2 (S2) voru notaðir tveir hrútar í gemlingana 2016-2017 og 2017-2018, og bæði árin var munur á lambleysi gemlinganna eftir hrútum. Fyrra árið var lambleysi 38% og 24% hjá hvorum hrút fyrir sig en seinna árið var það 31% og 12%. Það þótti því ástæða til þess að skoða nánar hrútana á fengitíma, þó þessi munur gæti verið tilfallandi.

**Tafla 10.** Yfirlit yfir gemlinga á Hesti veturinn 2016-17: Fjöldi gimbra, fanghlutfall í janúar, hlutfall sem missti fóstur og burðarhlutfall, eftir króm á fengitíð

	Fjöldi gimbra	Fengnar jan	% fengnar	Fjöldi sem missa	% sem missa	fjöldi burða	% sem bar
Kró A	24	24	100%	11	46%	17	71%
Kró B	22	21	95%	6	29%	14	64%
Kró C	24	21	88%	3	14%	18	75%
Kró D	22	14	64%	12	86%	3	14%
Kró E	23	22	96%	15	68%	9	39%
Kró F	21	21	100%	7	33%	15	71%
Kró G	7	7	100%	1	14%	6	86%
Samtals	143	130	91%	55	42%	82	57%

### 3.2.3. Frjósemi veturinn 2017-2018

Veturinn 2017-2018 var rannsókninni beint að klínískum skoðunum á gemlingum og lambhrútum, og þess vegna látið duga að gera hefðbundna fósturtalningu um 70-80 daga eftir að hrútar voru settir í (tafla 2). Þó var ákveðið að gera tvær fósturtalningar á Hesti til að afla sambærilegra gagna við árin á undan. Frjósemi var betri á öllum búum vorið 2018 en árið á undan (tafla 11).

**Tafla 11.** Frjósemi gemlinga á Hesti og samanburðarbúum veturinn 2017-18

	Hestur	S1	S2
Fjöldi gemlinga	101	34	65
Fengnar við 70 d	95 (94%)	31 (91%)	50 (77%)
Lömb pr gemling 70 d	1,30	1,38	0,94
Fjöldi sem lét	8 (8%)	5 (15%)	5 (8%)
Fjöldi sem bar	88 (87%)	28 (82%)	51 (78%)
Fjöldi fæddra lamba pr gemling	1,21	1,15	0,94

### 3.2.4. Samantekt yfir frjósemi 2015-2018

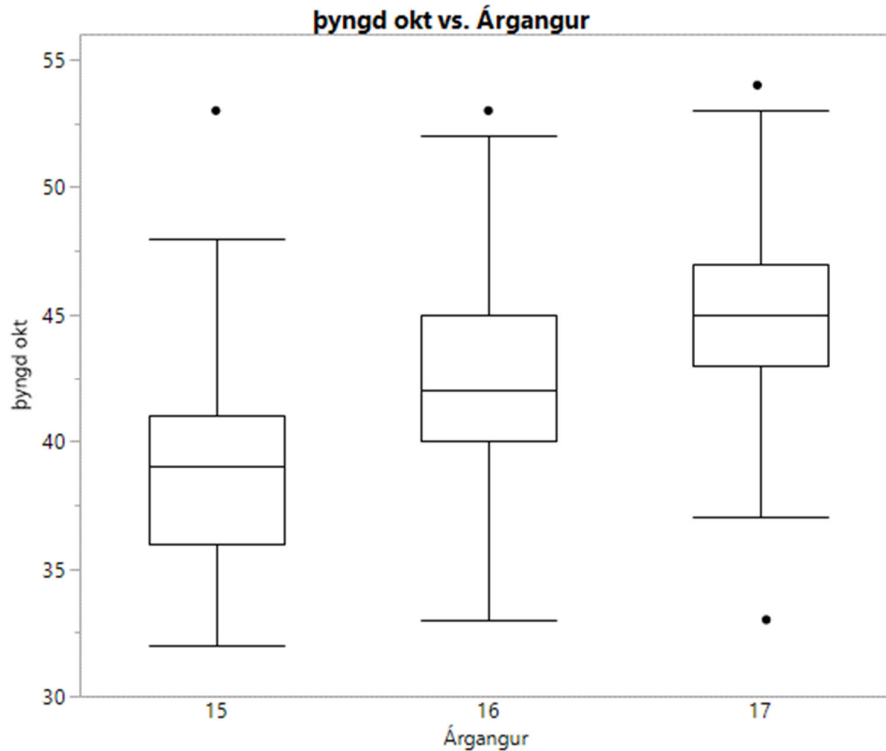
Það má slá því föstu að þegar vel árar festa langflestir gemlingar fang á öllum búunum, þ.e. að lágmarki 89% og 82-96% skila lambi sem er vel ásættanlegt enda skiluðu 86,4% gemlinga lambi árið 2017 samkvæmt skýrsluhaldinu (Eyjólfur Ingvi Bjarnason, 2018). Árin þrjú sem fjallað er um hér, voru hvert með sínu lagi hvað varðar frjósemi á bæjunum, nema helst á samanburðarbúi 1, en þar var frjósemi mun betri en undangengin ár. Það breytir ekki því að rannsóknin hefur staðfest að áramunur er talsverður á hverjum bæ fyrir sig. Á Hesti og samanburðarbúi 2 var sauðburður 2017 verstur af árunum þremur, en þá voru einungis 0,58 og 0,55 lömb pr gemling, og fósturdauði varð milli 30 og 70 daga eftir tilhleyppingar, og jókst heldur milli 70 og 100 daga eftir tilhleyppingar. Það er því greinilegt að fósturdauði á sér stað á löngu tímabili meðgöngunnar og því líklegast langvinnari viðbrögð í hverjum gemlingi og hverju fóstri sem ráða því hvort og hvenær fóstur drepst, þó ekki sé hægt að útiloka að ekki sé um sömu ástæður að ræða hjá gemlingum sem missa fóstur snemma og þeim sem missa seinna á þessu tímabili.

### 3.3. Þyngdaraukning og lambleysi

Gemlingar á Hesti voru vigtaðir mánaðarlega veturna 2015-2018, en við greininguna var einblíng á þyngdaraukningu janúar til febrúar og febrúar til mars þegar að jafnaði ber mest á fósturdauða (tafla 12).

**Tafla 12.** Gemlingar á Hesti, árgangar 2015-2017, meðalþyngdaraukning g/dag

Árgangur	jan-feb			feb-mar		
	meðaltal	lágildi	hágildi	meðaltal	lágildi	hágildi
2015	57,23	-66,7	200	122,65	-57,1	256,7
2016	194,15	-273,33	300	59,57	-100	300
2017	100	-106,67	326,67	181,6	-73,3	356,67

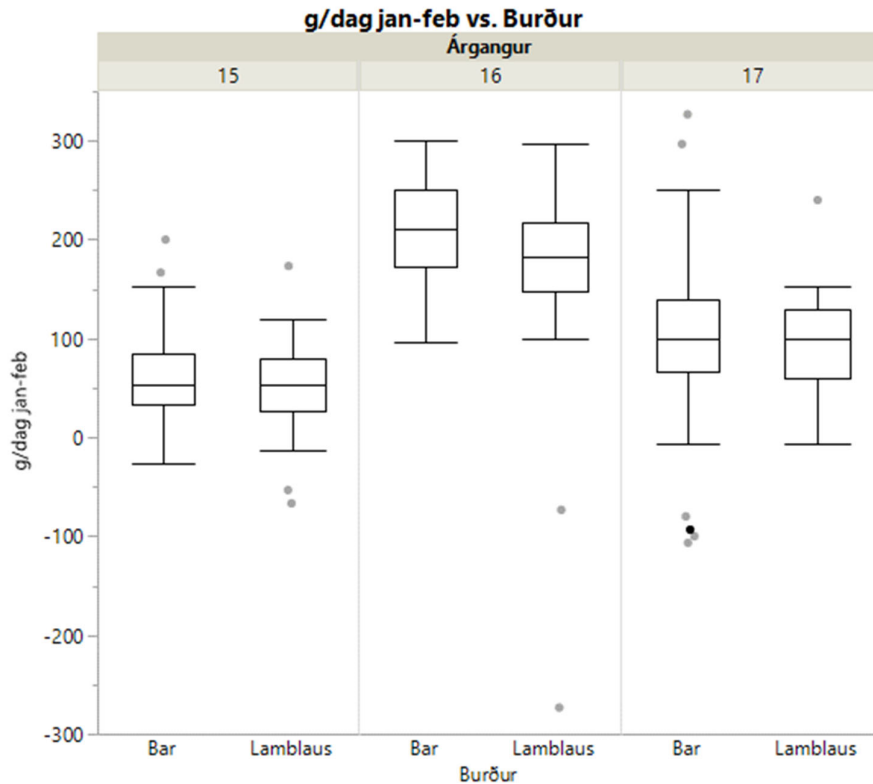


**Mynd 5.** Haustþungi gemlinga á Hesti í október árin 2015-17, 2015 árgangurinn léttastur og 2017 árgangurinn þyngstur og marktækur munur á milli allra árganga ( $p < 0.0001$ )

Haustþungi ásetningslambla í október var borinn saman milli árganga, því viðbúið er að upphafspungi hafi áhrif á hraða þyngdaraukningar. Árgangurinn fæddur 2015 var að jafnaði léttastur í októbermánuði en 2017 árgangurinn þyngstur. Eins og sjá má á mynd 5 var nokkur breytileiki innan árganga á þunga í októbermánuði en þrátt fyrir það fannst marktækur munur milli allra árganga ( $p < 0.0001$ ).

Þyngdaraukning frá febrúar til mars var marktækt hægari hjá árgangi 2016 en hinum árgöngunum ( $p < 0.0001$ ) og lamblausr gemlingar fæddir 2016 þyngdust langhægast á því tímabili. Þegar borin er saman þyngdaraukning frá janúar til febrúar eftir árgöngum, sést að þyngdaraukning var hröðust hjá 2016 árgangnum, en hægust hjá 2015 árgangnum (mynd 6). Marktækur munur var á milli allra árganga ( $p < 0.0001$ ).

Þyngdaraukning frá janúar til febrúar var marktækt hraðari (í g/dag) meðal gemlinga sem ekki skiluðu lambi, þegar allir árgangar voru greindir í einu. Talsverður breytileiki var í gildum en meðalþyngdaraukning lamblausra var um 132 g/dag á móti 112 g/dag hjá þeim sem báru að vori. Þegar þyngdaraukning janúar-febrúar var skoðuð út frá því hvort gemlingar skiluðu lambi eða ekki, kom í ljós að gemlingar fæddir 2016, sem ekki skiluðu lambi, þyngdust hægar en þeir sem skiluðu lambi vorið eftir ( $p = 0.004$ ) og því var ekki hægt að draga þá ályktun að fylgni væri milli lambleysis og mikillar þyngdaraukningar almennt (mynd 6).



**Mynd 6.** Þyngdaraukning gemlinga janúar til febrúar, árgangar 2015-17, skipt upp eftir því hvort þeir skiluðu lambi að vori eða ekki. Marktækur munur var milli allra árganga ( $p < 0.0001$ ). Lamblausir gemlingar í árgangi 2016 þyngdust hægar en gemlingar í sama árgangi sem skiluðu lambi ( $p = 0.004$ )

Það er rökrétt að þeir gemlingar sem eru við það að missa fóstur skuli þyngjast hægar ef fósturdauðinn verður vegna sjúkdóms hjá móðurinni. Hröð þyngdaraukning árgangsins 2016 er líklegast eðlileg ársveifla í fóðrun, en þó að ekki hafi fundist marktækur munur á þeim gemlingum sem skiluðu lambi og þeim sem voru lamblausir þarf það ekki að útiloka að hröð þyngdaraukning hafi áhrif á lífvænleika fósturs. Þannig gætu gemlingarnir hafa farið yfir ákveðinn þröskuld í þyngdaraukningu og þegar þeim þröskuldi er náð, sé það háð öðrum þáttum hverjir missa fóstur og hverjir ekki. Veturinn 2016-2017 var sá eini af þremur vetrum þar sem lambleysi var mikið og því ekki gott að draga ályktanir út frá tölum yfir þessa þrjá árganga samanlagða. Ekki var munur á þyngdaraukningu gemlinga í króm D og E á fengitíð 2016-17 og gemlinga í öðrum króm og því ekki vísbendingar um að þyngdaraukning hafi haft áhrif á fósturdauða í þessum hópum. Það er einnig vert að hafa í huga að í rannsókn Redmer o.fl. (2004) var sýnt fram á að fóðrun fenginna gemlinga með orkuríku fóðri var ekki síst tengt fósturlátum á síðari hluta meðgöngu og fæðingu lítilla og veikburða lamba, sem ekki ekki samræmist vandamálinu sem lýst er í þessari skýrslu.

Erlendar rannsóknir hafa sýnt að gemlingar sem ekki skiluðu lambi þyngdust marktækt minna á síðustu 24-30 dögum fyrir fósturdauða en þeir sem skiluðu fullþroska lambi. Í sömu rannsókn var sýnt fram á að ekki var munur á styrk prógesteróns í blóði gemlinga sem seinna

misstu fóstrið og þeirra sem skiluðu lambi (Ridler o.fl., 2017). Áður hafði verið sýnt fram á að prógesterónstyrkur í blóði gemlinga var mun lægri í þeim gripum sem þyngdust hratt en þeim sem þyngdust hægar (Wallace o.fl., 1997). Því verður ekki svarað hér hvers vegna þessi munur getur verið, en ekki er útilokað að gemlingarnir hafi tekið sjúkdóm sem ekki olli mjög greinilegum einkennum, en það er erfitt að átta sig á minnkuðu áti einstaklinga í hópi sem annars étur vel.

### 3.4. Meinafræði

Árið 2016 voru krufðir 6 gemlingar sem voru með deyjandi fóstur við hefðbundna fósturtalningu (tafla 13). Einn gemlingur sem kom til krufningar af öðrum orsökum var með heilbriggt fóstur og var það notað til samanburðar við deyjandi fóstur. Tveir gemlingar voru frá Hesti, tveir frá samanburðarbúi 2 og þrír frá búi á Norðurlandi sem sendi gemlinga í rannsóknina. Árið 2017 kom tvílembdur gemlingur frá Hesti inn til krufningar, tvö fóstur voru í leginu, fóstur A var með mjög hægán hjartslátt við ómskoðun daginn áður.

**Tafla 13.** Fóstur sem krufin voru á Keldum 2016 og 2017. S2: samanburðarbú 2 á Vesturlandi

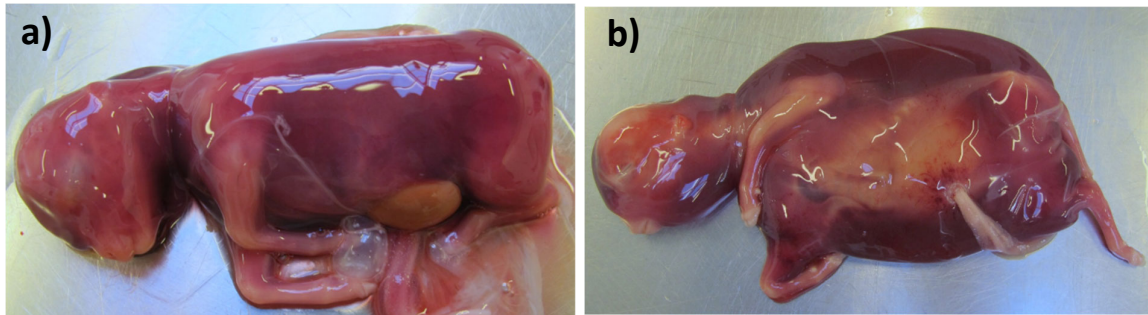
Uppruni gemlinga	Krufning nr.	Þyngd gemlings, kg	Fylgjuhnappar		Lengd fóstura í cm, (aldur fóstura í dögum)	
			Fjöldi	Stærð, cm	Fóstur A	Fóstur B
Hestur	2016 1	47	90	0,5-2	11 (56d)	
	2016-2	50	56	1,5-5	15 (64d)	
Bú NA-land	2016-3	46	62	0,8-3	8,5 (51d)	9 (52d)
	2016-4	44	60	0,6-3,5	10 (54d)	
	2016-5	38	63	0,5-3	9 (52d)	
S2	2016-6	48	52	1-2	7,5 (49d)	
	2016-7	45	55	0,8-3	7,5 (49d)	8,5 (51d)
Hestur	2017-1	52	-	-	22,5 (80d)	18,5 (72d)

Í töflu 13 má sjá samantekt yfir fjölda og stærð fylgjuhnappa, lengd fóstura og aldur sem áætlaður var út frá lengd eftir formúlu Richardson o.fl. (1976). Formúlan byggir á 89 breskum blendingsfóstrum sem Richardson o.fl. (1976) mældu frá hvirfli til dindilrótar og var meðallengd fósturs eftir 50 daga meðgöngu 8 cm (7,5-8,6), 60 daga 12,9 cm (11,5-14,2), 70 daga 17,7 cm (15,8-19,5) og 80 daga 25 cm (22,3-27,8).

Fylgjuhnappar töldust vera 52-90 á hvert fóstur, stærðin var breytileg en fylgjan var ekki vigtuð, sem hefði gefið enn nákvæmari upplýsingar um starfsemi hennar. Næringarástand og holdafar gemlinga getur haft áhrif á starfsemi fylgjunnar og valdið breytingum á því hvernig fóstrin nærast í móðurkviði. Hægt er að sjá merki slíkra áhrifa á þyngd fylgjunnar og fjölda fylgjuhnappa, sem gefa til kynna hversu vel hildirnar hafa starfað. Fjöldi fylgjuhnappa er föst stærð eftir 40 daga meðgöngu og þannig mun næringarástand þessa fyrstu 40 daga hafa áhrif

á hversu margir þeir verða, en hver fylgjuhnappur stækkar og þyngist þó eftir þetta, sem einnig er háð næringarástandi móðurinnar. Mesti vöxtur og þyngdaraukning fylgjunnar fer fram á 30.-80. degi meðgöngu en í lok meðgöngunnar getur fylgjan lést allt að þriðjung þó fóstrið þyngist mest á þessum sama tíma (Ott o.fl., 1997; Schneider, 1996). Þyngd fylgjunnar og fjöldi fylgjuhnappa geta verið breytileg milli ræktunarkynja, en hjá Scottish Blackface ám voru léttari fylgja og fleiri fylgjuhnappar en hjá Suffolk ám og hjá báðum hópum voru fleiri hnappar á lamb hjá einlembingum (75 á lamb) en tvílembingum (45 á lamb) og þrílembingum (43 á lamb; Dwyer o.fl., 2005). Í sömu rannsókn kom einnig fram tilhneiging til þess að fylgjuhnappar væru flestir á fyrstu meðgöngu en fækkaði á annarri og þriðju meðgöngu, auk þess sem þyngd fylgjunnar jókst marktækt frá fyrstu meðgöngu til þeirrar þriðju (Dwyer o.fl., 2005) og er þetta í samræmi við eldri niðurstöður (Alexander, 1964). Ekki eru til viðmiðunargildi fyrir íslensku sauðkindina og því ekki hægt að draga miklar ályktanir út frá þessum fáu gripum sem krufðir voru. Enn fremur voru fóstur og fylgja ekki vigtuð við krufningar árin 2016 og 2017, svo ekki eru fyrirligjandi upplýsingar um þessi tilfelli. Þetta er nokkuð sem bætt verður við verklagsreglur í fósturkrufningum í þessu verkefni, en það verður þó að hafa í huga að mikill einstaklingsmunur getur verið á stærð fóstura, án þess að það sé óeðlilegt.

Í fóðrunartilraunum hafa komið í ljós þau áhrif sem næringarástand getur haft á þroska fylgjunnar. Fylgja gemlinga sem þyngdust hratt (88 kg) var að meðaltali 327 g, eða 0,37% og hjá þeim sem þyngdust eðlilega (65 kg) var hún að meðaltali 485 g, eða 0,75%. Fjöldi fylgjuhnappa í hópunum tveimur voru annars vegar 80 og hins vegar 105 (Wallace o.fl., 1997). Fylgjuhnappar hjá undirfóðruðum gemlingum (50-60% af viðhaldsfóðrun um 30-80 d meðgöngu) voru fleiri (76 að meðaltali) og fylgjan léttari en hjá viðmiðunarhópi (60 fylgjuhnappar að meðaltali; Heasman o.fl., 1999). Meðalfjöldi fylgjuhnappa hjá einlembingum var 76 og tvílembingum 97 (49 pr lamb) skv. Grazul-Bilska o.fl. (2006) hjá Targhee og Rambouillet blendingsfé. Þegar borin voru saman fóstur gemlinga og fullorðinna áa við 145 daga meðgöngu var ekki munur á þyngd legsins en hjá gemlingunum voru fylgjuhnappar marktækt fleiri (Loureiro o.fl., 2010). Tilhneiging var til þess að gemlingsfóstur væru léttari en fóstur fullorðinna áa en ekki fannst marktækur munur.



**Mynd 7.** Fóstur gemlinga sem krufðir voru á Keldum í mars 2016. Fóstrin höfðu drepist í móðurkviði og voru bæði með blóðlitaðan bjúg undir húð og vökva í líkamsholum. a) fóstur 2016-3A frá búi á NA-landi (ca 51 dags meðganga) og b) fóstur 2016-1 frá Hesti (ca 56 daga meðganga). Aldur fóstra var metinn út frá lengd þeirra skv. formúlu Richardson o.fl. (1976)

#### 3.4.1. Stórsæ meinafræði

Við krufningu á þessum gripum voru gemlingarnir vel á sig komnir og ekki sáust stórsæjar meinafræðilegar breytingar í líffærum. Fóstrin árið 2016 áttu það sameiginlegt að mjög mikill blóðugur bjúgur var undir húð og lítills háttar blóðlitaður vökvi í líkamsholum (2016-3 og 2016-1, mynd 7 a, b). Litarmunur var á líffærum og þau voru í einhverjum tilfellum meyr. Þessar breytingar þóttu benda til þess að niðurbrot væri byrjað í fóstrunum og að fóstrin hefðu drepist meira en nokkrum klukkustundum áður. Í samanburði var heilbrigða fóstrið (2016-2, mynd 9) laust við slíkan bjúg undir húð og vökva í líkamsholum. Fóstrin tvö sem krufin voru 2017 (2017-1 A og B, tafla 13) voru mjög fersk og voru ekki farin að leysast upp. Fóstur B var með mikinn bjúg undir húð á skrokk, niður eftir lærum, á hálsi, hnakka og undir höku, og var 4 cm styttra en fóstur A, sem ekki var með eins greinilegan bjúg. Fóstur B var þannig metið yngra en fóstur A skv. reikniformúlu Richardson o.fl. (1976) en líklegt er að vöxtur þess hafi verið hægur vegna blóðrásartruflana og/eða vanvirkni fylgjunnar (Gagnon o.fl., 1996).



**Mynd 8.** Eðlilegt fóstur gemlings sem krufinn var á Keldum í mars 2016 eftir um 64 daga meðgöngu (metið út frá lengd fósturs (Richardson o.fl., 1976)). Gemlingurinn var krufinn af öðrum orsökum en fósturdauða. Fóstrið er laust við bjúg í undirhúð og vökva í líkamsholum.

### 3.4.2. Vefjameinafræði

Vefjaskoðun á fósturum leiddi í ljós að í fylgju voru lítil svæði með hrörnun og drepri, einnig mátti sjá mikla steinefnaútfellingu í fylgjuhnöppum einhverra fóstura. Botnlægt í kringum einstaka æðar fylgjuhnappa sáust blæðingar og væg íferð bólgufrumna. Í einstaka lifrarfrumu voru rauðleitar innlyksur í kjörnum (e. *nuclear inclusions*), stundum með geislabaugi (mynd 9). Slíkar innlyksur sáust einnig, þó í minna mæli, í nýrum og hjarta. Í líffærum heilbrigðs fósturs (2016-2, tafla 13) voru ekki breytingar í líffærum en lítillæg steinefnaútfelling sást í æða-þvagbelg.

Kjarnainnlyksurnar sem sáust í vefjum fóstura 2016 bentu til þess að veirur væru til staðar. Slíkar kjarnainnlyksur myndast úr framandi efni (til dæmis veiruögnum), seyti eða frymisefnum sem koma fram í kjarnanum og geta þessi efni safnast saman í nægu magni til þess að ýta öðrum uppistöðuefnum kjarnans út að kjarnahimnunni (Yiu-Tung o.fl., 2010). Veirur sem geta valdið slíkum kjarnainnlyksum eru til dæmis ýmsar herpesveirur, adenoveirur, parvoveirur og mislingaveiran (Yiu-Tung o.fl., 2010). Uppsöfnun efna svo sem bíótíns, getur minnt á veiruinnyksur og því mikilvægt að ganga úr skugga um hvers eðlis þessar breytingar eru (Yiu-Tung o.fl., 2010). Vefjasýni með innlyksum voru skoðuð í rafeindasmásjá til þess að leita að veirum, en ekki tókst að staðfesta veirur í þeim sýnum, enda efniviðurinn ekki vel varðveittur.

Tvílembingsfóstur sem voru krufin 2017 voru ekki farin að grotna og var því von um góðan efnivið til vefjaskoðunar og skoðunar í rafeindasmásjá. Vefjaskoðun á fósturi 2017-1A leiddi í ljós væg einkenni súrefnisskorts í heila (þroti í æðapeli, dökkar taugafrumur á stangli), vægar blæðingar í lungum og vísbendingar um drep í nýrnahettuberki. Fóstur B var greinilega með einkenni blóðrásartruflana og súrefnisskorts. Í heila voru stór svæði með drepri, þrota í æðapeli og lítillægri steinefnaútfellingu (mynd 10). Vægar blæðingar voru í lungum. Í hvorugu fósturanna var hægt að sjá greinilegar vefjabreytingar í fylgjuhnöppum. Gerð var sértilitun með GFAP (prótín sem bendir til skemmda í miðtaugakerfinu, Zhang o.fl.) á vefjasneiðum úr heila og voru skemmdir staðfestar í heila fósturs 2017-1B, sem ekki sáust í heilbrigðu viðmiðunarfósturi (2016-2). Ekki sáust kjarnainnlyksur í fósturinum sem krufin voru 2017, og engar veiruagnir í rafeindasmásjá.

### 3.4.3. Veirugreiningar á fósturvefjum og stroksýnum

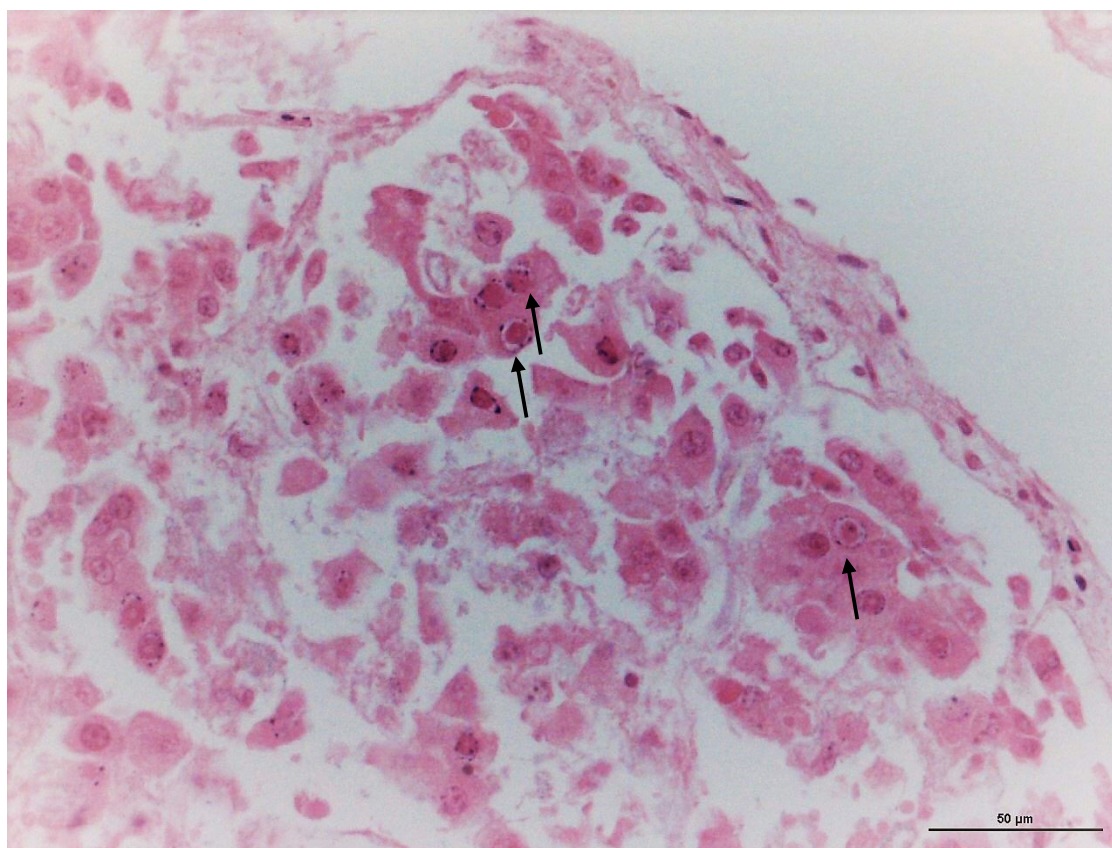
Gerð var veirurækt á vefjasýnum úr fósturum sem krufin höfðu verið á Keldum. Niðurstöður hennar voru ekki skýrar og ekki hægt að draga ályktun um hvort veira væri í sýnunum. Á sömu fósturvefjum og stroksýnum úr nösum og æxlunarfærum ásetningslamba var gert alhliða herpes PCR (e. *polymerase chain reaction*) próf sem snýst um að fjölfalda hluta af erfðaefni, til dæmis úr fyrirfram ákveðnum veirum. Mjög sterkt jákvætt svar var við sýni úr lunga fósturs sem krufið var 2017, en þar var 94% samsvörun við herpesveiru 1 í mönnum. Einnig var mjög væg jákvæð svörun við stroksýnum úr þremur gemlingum og einum hrúti. Þýðing þessara



niðurstaðna er óvís, en þar sem þessi sýni bíða frekari greininga verður ekki fjallað meira um þessar niðurstöður að svo stöddu.

#### 3.4.4. Túlkun á meinafræðilegum breytingum fósturvefja

Túlkun á útliti og uppbyggingu fósturvefja getur verið flókin þar sem fósturlíffæri eru mörg ekki fullmótuð fyrir en eftir fæðingu. Fósturlifur er gjarnan skoðuð við greiningu á orsökum fósturláts. Rafeindasmásjárskoðun á lifrum svínsfóstra og nýfæddra grísa leiddi í ljós að seint á fósturstigi raðast lifrarfrumur þétt og óreglulega kringum miðjubláæð en fyrstu klist eftir fæðingu raðast þær reglulega í strengi út frá miðjubláæð, sem er líkara hinni fullmótuðu byggingu lifrarinnar (Bischoff o.fl., 1969). Auk þessa fer fram mikil blóðmyndun í lifur á vissum stigum fósturþroskans og því er mikið um óvenjulegar frumur sem gera túlkun erfiða (Fukuda, 1974).



**Mynd 9.** Smásjármynd af HE-lituðu sýni úr lifur, fóstur 2016-6A. Mikið sjálfrot (e. *autolysis*) má sjá á lifrarfrumum en margar þeirra eru með rauðleitar innlyksur í kjörnum, stundum með geislabaugi og dökkum kornum í jöðrum kjarnans (pílur)

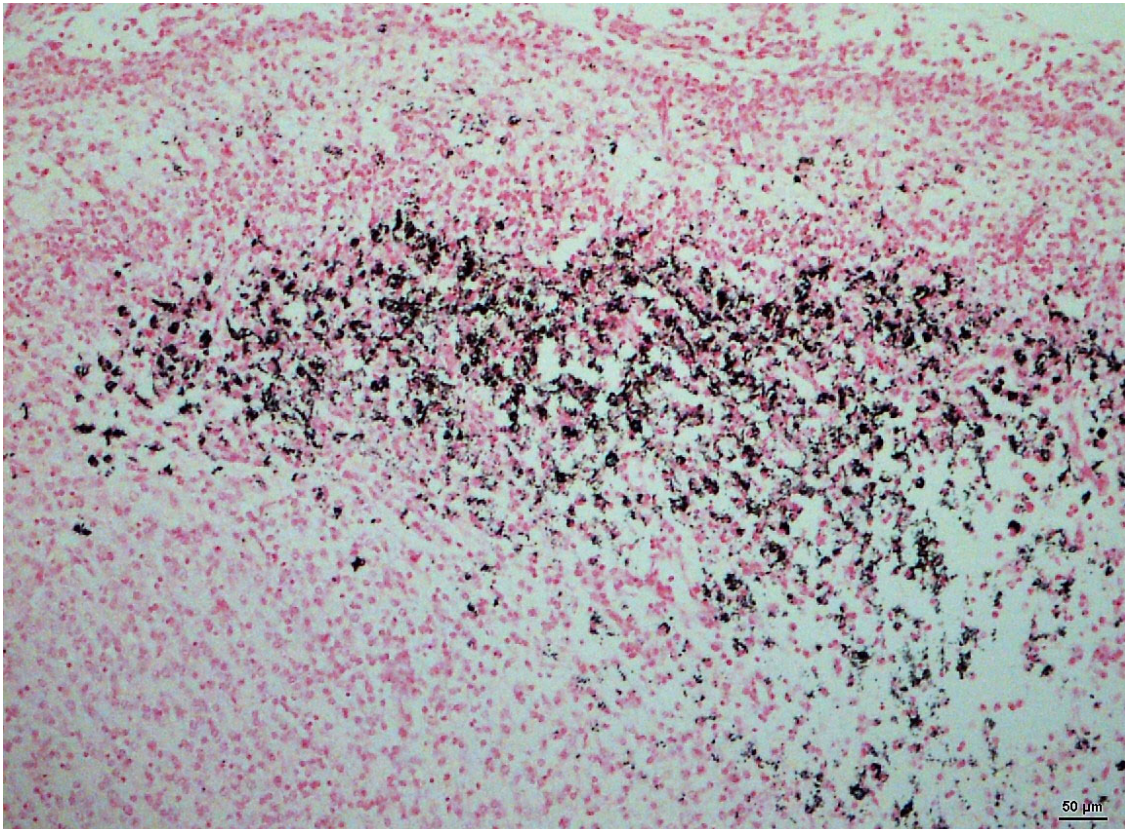
#### 3.4.4.1. Vessagrotnun

Fósturlíffæri eru enn fremur fljót að leysast upp vegna vessagrotnunar þar sem húð og innri líffæri byrja að leysast upp og vökví tekur að safnast fyrir í brjóst- og kviðarholum (Genest o.fl., 1992). Þessar breytingar fela ekki í sér rotnun og orsakast af því að fóstrið er baðað í legvatni við líkamshita, og sjálfrotsensímum (e. *autolytic enzymes*). Þannig eru líffæri sem jafnvel voru heilbrigð áður en fóstrið dó fljót að grotna sem veldur erfiðleikum við túlkun vefjabreytinga. Genest o.fl. (1992) gerðu samanburðarrannsókn á vefjagrotnun í fósturum til þess að gera viðmiðunartöflu yfir tímasetningu dauða út frá stigi vefjagrotnunar. Fyrsta vefjabreytingin sem sást var skortur á lútsækni í kjörnum píplufrumna í nýrum (a.m.k. 1% kjarna alveg bleikir, sást sjaldan fyrr en eftir 4 klst frá dauða). Sama breyting í þarmslímhúð sást eftir a.m.k. 8 klst, og lifrarfrumum og innri hjartavöðvafrumum eftir a.m.k. 24 klst. Sjálfsrot gekk hægst fyrir sig í lungum og heilaberki. Að jafnaði virtust þessar breytingar hæggengari í fósturum á fyrstu 60% meðgöngu (samsvarar fyrstu 89 dögum meðgöngu hjá ám) og hætti til að vera hraðari í fósturum með bjúg í vefjum og líkamsholum (Genest o.fl., 1992). Breytingar í fylgju voru skoðaðar og sást kjarnamolun í háráðapelsfrumum eftir a.m.k. 6 klst en sú breyting tengist minnkuðu blóðflæði í fylgjuni, ásamt öðrum breytingum í æðum og bandvefsaukningu í fylgjutitum (e. *placental villi*; Genest, 1992). Gerðar hafa verið samanburðarrannsóknir á fósturum úr fósturlátum og heilbrigðum fósturum á sama þroskastigi til þess að gera grein fyrir þeim breytingum sem skipta máli fyrir heilbrigði fósturs. Af 50 kýrfósturum sem höfðu drepist eftir a.m.k. 120 daga meðgöngu voru vefjabreytingar í 48 þeirra (72%) en af 50 heilbrigðum kýrfósturum í samanburðarhópi fundust vefjabreytingar í 12 (24%) Vefjabreytingarnar sáust oftast í augnlokum, þörmum, lifur, lungum og fylgju beggja hópa (Miller & Quinn, 1975). Það er því ekki alltaf hægt að slá því föstu að vefjabreytingar hafi leitt til dauða viðkomandi fósturs. Hins vegar er nauðsynlegt að taka saman allar þær breytingar sem greindar eru og meta hvort þær hafa dregið fóstrið til dauða, og hvernig.

#### 3.4.4.2. Steinefnaútfellingar í fósturvefjum

Eitt vel þekkt atriði sem valdið getur erfiðleikum við túlkun vefjabreytinga í fósturvefjum eru steinefnaútfellingar í fylgju. Talið er að steinefnaútfelling í fósturhimnum jórturdýra sé lífeðlisfræðilegt ferli sem tryggja á kalsíumbirgðir fyrir fóstrið. Þessar útfellingar sjást enda meðfram háráðum og aukast eftir því sem líður á meðgönguna (Buergelt, 1997). Hins vegar getur slík útfelling kalsíums aukist á óeðlilegri meðgöngu og sést þá í óvenju miklu magni og óvenju snemma. Þrenns konar ferlar geta valdið kölkun eða útfellingu kalsíums í vefjum almennt (Poggi o.fl., 2001):

- Í fyrsta lagi sú kölkun sem á sér stað við eðlilega bein- eða tannmyndun beinmyndandi frumna.
- Í öðru lagi má telja hrörnunarkölkun (e. *dystrophic calcification*) við vefjadrep, en þá streymir utanfrumukalsíum inn í frumur með skemmdar eða illa starfandi frumuhimnur og myndar steinefnaútfellingu með fosfati innan frumunnar.
- Þriðji ferillinn er kalkrek, þegar vefur mettast af kalsíumi og fosfati eða oxalati, til dæmis við truflun í starfsemi kalkkirtla.



**Mynd 10.** Smásjármynd af Von Kossa lituðu sýni úr heila, fóstur 2017-1B. Kalkútfellingar sjást svart-litaðar, auk heiladreps hægra megin neðarlega á myndinni

Kalsíum er flutt með virkum hætti yfir fylgju mannsfóstra, þannig að kalsíumstyrkur í blóðrás fóstursins verður hlutfallslega hár. Þannig er fósturinn tryggð nægilegt magn af kalki fyrir beinavöxt, en fósturinn framleiðir tvö konar prótín sem annars vegar tryggja að kalsíum komist yfir í blóðrásina og hins vegar binda kalsíum í blóðinu svo innanfrumustyrkur kalsíums haldist innan marka (Poggi o.fl., 2001). Ef fósturinn nýtir einhverja hluta vegna ekki þetta magn kalsíums er líklegt að það falli út í fylgjuni vegna kalkreks.

Rannsókn á 85 fylgjum frá alpökum og lamadýrum sem höfðu látið fósturinn leidda í ljós að í 41 fylgju voru steinefnaútfellingar, þar af voru 26 þeirra (63%) fósturlát af óþekktum orsökum en 5 (12%) vegna snúnings á naflastreng og þar af leiðandi blóðrásartruflana milli fylgju og fósturs

(Schaefer o.fl., 2012). Steinefnaútfellingar sáust sjaldnar í tilfellum þar sem orsök fósturláts greindist. Í rannsókn á 50 kýrfóstrum sem höfðu drepist eftir a.m.k. 120 daga meðgöngu fylgdi fylgjan einungis 16 fóstrum (32%), en af þeim voru breytingar í 14, þar af tókst að greina orsakavald í 11 þeirra. Staðbundið drep, æðabólga og steinefnaútfellingar sáust hjá fóstrum sem drápuð vegna smits með nautgripaherpesveiru-1 (Miller & Quinn, 1975).

Í þeim fylgjum sem skoðaðar voru í þessari rannsókn á Keldum 2016 og 2017 voru vísbendingar um drep og vægar bólgubreytingar samhliða steinefnaútfellingunum en þrátt fyrir það er ekki öruggt að um hrörnunarkölkun sé að ræða. Það má slá því föstu að steinefnaútfellingar í fylgju og fósturhimnum séu óeðlilegar, og líklegast vegna kalkkreks, þ.e. að kalsíum í blóðrás fósturs og fylgju hefur ekki farið út í vefina þar sem þess er þörf, en í stað þess sest fyrir í fylgjunni. Þetta rennir enn stoðum undir tilgátuna um blóðrásartruflanir í fóstrinu, hvort sem þær verða til í fylgjunni eða í innri líffærum fóstursins.

#### 3.4.4.3. Vísbendingar um súrefnisskort í fóstrum

Í flestum fóstrum sem krufin voru 2016-17 var að sjá vefjabjúg (e. *fetal hydrops*) og vökva í líkamsholum. Um fimmtungur tilfella vefjabjúgs í mannsfóstrum er af óþekktum orsökum, en þegar orsök er þekkt má nefna blæðingar milli fósturs og móður, fósturgalla, efnaskiptasjúkdóma í fóstri og sýkingar (Gilbert-Barness & Debich-Spicer, 2004).

Við ómskoðun á fóstrum í gemlingi 2017-1 var fóstur A með mjög hægán hjartslátt, 56 slög/mín, en eðlilegur hjartsláttur er að jafnaði 220-240 slög/mín hjá fóstrum á þessu þroskastigi (Godfrey o.fl., 2010). Þekkt er að fóstur á síðasta hluta meðgöngu bregst við skammvinnnum súrefnisskortum með því að hætta öndunarhreyfingum og hægja á hjartslættinum (Giussani, 2016). Með þessu minnkar súrefnisnotkun og hver hjartsláttur verður skilvirkari, auk þess að hægara blóðflæði í vefjunum gerir loftskipti skilvirkari. Súrefnismettun fósturblóðsins takmarkast af flutningsgetu fylgjunnar en fóstrið getur með ýmsum aðferðum tryggt sér viðunandi súrefni, meðal annars með því að binda fleiri súrefnissameindir við hemóglóbín, viðhalda auknu grunnflæði blóðs um flesta vefi, og takmarka notkun súrefnis ef framboð minnkar. Rannsóknir hafa sýnt að í mörgum tilfellum fer súrefnisskortur stigvaxandi, eða kemur jafnvel og fer ítrekað, en þá getur fósturhjártsláttur ýmist orðið of hægur eða of hraður á víxl (Giussani, 2016). Niðurstaða þessarar ómskoðunar helst því í hendur við þær vefjabreytingar sem sáust í fóstrunum og bentu til súrefnisskorts í vefjum/vefildisskorts.

Um miðja meðgöngu sauðfjár tekur fóstrið aðeins til sín um 20% af því súrefni sem berst með naflabláæðinni, en meirihluti súrefnisins fer til legs og fylgju (Carter, 2009). Sýnt hefur verið fram á að taugungar þoli langvarandi vægan súrefnisskort, en ef súrefnisskorturinn er skyndilegur og alvarlegur getur hann leitt til taugungadreps (Rees o.fl., 1998). Einnig virðist vera einstaklingsbundinn munur á viðkvæmni fóstra fyrir súrefnisskortum, því 9 af 14 ærfóstrum sem urðu fyrir 6-12 klst súrefnisskortum á miðri meðgöngu urðu fyrir heilaskemmdum (Rees

o.fl., 1997). Í rannsókninni var sýnt fram á að taugungar eru viðkvæmir fyrir súrefnisskort, enda olli hann heiladrep í þremur svæðum heilans í þessum fósturum.

Lifur úr fóstri 2017-1 B var með dreifðum hrjúfum hnúðum á yfirborði, og minnti á lýsingar á lifrum úr kýrfóstrum sem höfðu drepist vegna hjartabilunar af selenskorti (Orr & Blakley, 1997). Vefjaskoðun á þeim fósturlifrum sýndi blóðsókni og blæðingar kringum miðjubláæð, auk dreps í lifrarfrumum á sama svæði (Orr & Blakley, 1997). Svipuðum breytingum hefur einnig verið lýst við fósturlát hjá svínunum vegna circoveiru 2, en veiran olli hjartabilun hjá fósturunum, og þar af leiðandi mikilli blóðsókni í lifur (O'Connor o.fl., 2001). Lifrabreytingar sást í 20 fósturlátstílfellum af 50 (40%) hjá kúm og tveimur heilbrigðum fósturum af 50 (4%) og fólu í sér staðbundið drep og aflögun frumna með og án dreps í kringum miðjubláæð (Miller & Quinn, 1975).

Í einhverjum fósturum voru breytingar í heila, svo sem þroti í æðapeli og heiladrep (e. *leukoencephalomalacia*), sem eru vísbendingar um súrefnisskort í móðurkviði (Moeller, 2001). Líklegast voru steinefnaútfellingar vegna hrörnunarkölkunar, þar sem þær sást í tengslum við frumuskemmdir (sjá kafla 3.4.4.2.). Í samantekt yfir rannsóknir á fósturláti hjá geitum í Kaliforníu sást heiladrep í 6 af 211 fósturum (Moeller, 2001). Þessi breyting sást hjá fullburða fósturum eða þeim sem voru á síðasta þriðjungi meðgöngu og ekki sást aðrar breytingar í fósturunum. Breytingum af þessu tagi hefur verið lýst í mörgum tilfellum smitandi fósturláts hjá nautgripum, til dæmis veirusjúkdómunum smitandi slímhúðarpest (e. *bovine viral diarrhoea, BVD*), illkynja slímhúðarpest og smitandi barkabólgu (e. *infectious bovine rhinotracheitis IBR*); Miller & Quinn, 1975). Hjá tveimur af 50 heilbrigðum kýrfóstrum (4%) í rannsókn Miller & Quinn, 1975) sást staðbundin söfnun hvítra blóðkorna í millivef leghnappa og í þessum fósturum voru einnig breytingar í heila sem gæti bent til þess að súrefnisflutningur yfir fylgjuna hafi ekki verið með besta móti vegna breytinganna í leghnöppum.

### 3.5. Mögulegar orsakir vefjabreytinganna

Hvaða orsök er líkleg til þess að valda blóðrásartruflunum af þessu tagi í stórum hluta fóstura í gemlingahóp? Það má slá því föstu að þetta séu ekki einstaklingsbundnar tilviljanir, heldur er líklegt að orsökina sé að finna í umhverfi og aðbúnaði gemlinganna, og þá er annað hvort um að ræða smitefni eða næringartengdar orsakir. Efniviður þessarar rannsóknar er ekki til þess fallinn að greina efnaskipti og næringarferli gemlingsfóstranna, en ekki eru vísbendingar um að fóðurálag og þungabreytingar gemlinganna hafi áhrif á lífvænleika fósturanna (sjá kafla 3.3.).

Í vægri fylgjuþurrð (e. *placental insufficiency*) heldur fylgjan uppi sínum súrefnis- og glúkósaþörfum en fóstrið þarf að forgangsraða súrefnisflutning eftir þörfum vefjanna. Þegar súrefni til legsins fer undir ákveðin mörk (0.6 mmól/mín/kg fósturs) minnkar upptaka súrefnis og glúkósa hjá fósturinu og glúkósamyndun fer af stað í lifrinni, eins takmörkuð og hún er í fósturlifur (Baschat, 2004). Fóstrið getur haldið uppi lágmarksstarfsemi heila og hjarta með mjólkursýru og ketónum, sem verða til þegar glúkósamyndun sleppir. Þegar fylgjuþurrð er alvarleg og langvinn fer aðakerfið að beina blóðflæði frá lifur, þörmum og öðrum innri

líffærum, og til heila og hjartavöðva. Til lengri tíma getur komið drep í súrefnissvelta vefi, svo sem þarmaslímhúð og að lokum hjartavöðva, sem leiðir til hjartastopps (Baschat, 2004). Ekki er hægt að útiloka að einhvers konar næringartengdar ástæður séu fyrir langvinnri, vægri fylgjuþurrð, en það verður að teljast ólíklegt. Fóstrin skila sér ekki í heillegu ástandi út úr gemlingunum og þannig hefur ekki unnist tími til að undirbúa „fæðingu“. Ástand og útlit fylgju óheilbrigðra fóstra var ekki ólíkt því sem var hjá heilbrigða fóstrinu og ekki sáust vísbendingar um að fylgjan hafi verið óstarfhæf til lengri tíma. Enn fremur má benda á að ef um langvinna fylgjuþurrð væri að ræða, ættu einnig að fæðast vanþroska, uppburðarlítill lömb hjá gemlingunum, en það hefur ekki fylgt þessu vandamáli. Á hinn bóginn hafði annað tvílembingsfóstranna 2017 vaxið hægar en hitt, sem bendir til skorts á næringu yfir aðra fylgjuna, og mögulega hafa uppburðarlítill lömb fæðst gemlingum án þess að það hafi verið tengt þessu vandamáli.

Það er full ástæða til þess að velta vöngum yfir því um hvaða smitefni gæti verið að ræða. Smitefni sem veldur lambleysi hjá gemlingum eingöngu, í hjörð með gripum á öllum aldri, hlýtur að vera þess eðlis að eldri gripir hafi almennt myndað mótstöðu við því. Það er því hægt að útiloka flestar af þeim bakteríum og sníkjudýrum sem þekkt eru að því að valda fósturláti hér á landi, enda voru mótefnamælingar á mörgum þeirra neikvæðar árið 2009 (Emma Eyþórsdóttir o.fl., 2009). Sjúkdómsmynstrið bendir í fljótu bragði til veirusmits, en hafa verður í huga að lýst hefur verið bakteríum, til dæmis *Mycoplasma*, sem helst valda sjúkdómi í yngri dýrum (Kidanemariam o.fl., 2005). Kvendýr sem ekki hafa tekið veirusmit eru líklegastar til þess að bera smitið yfir í fóstur sem þær ganga með þegar þær smitast. Þess vegna eru fóstur þeirra sem ganga með sín fyrstu afkvæmi í mestri hættu þegar smitið er landlægt, en öll fengin kvendýr eru móttækileg fyrir veirusmiti sem ekki er landlægt í hjörðinni (MacLachlan o.fl., 2000). Einnig eru vísbendingar um að þegar vandamálið hefur náð hámarki virðist það oft ná lágmarki strax árið eftir og byrja svo að aukast aftur ár frá ári (mynd 1). Sýnt hefur verið fram á veiruerfðaeftni í fóstursýnum og legvatni sem tekin voru úr tilfellum óeðlilegrar meðgöngu hjá konum, sem lýstu sér m.a. í fósturvefjabjúg, hægum fósturvexti og legvatnsþurrð (Arechavaleta-Velasco o.fl., 2002).

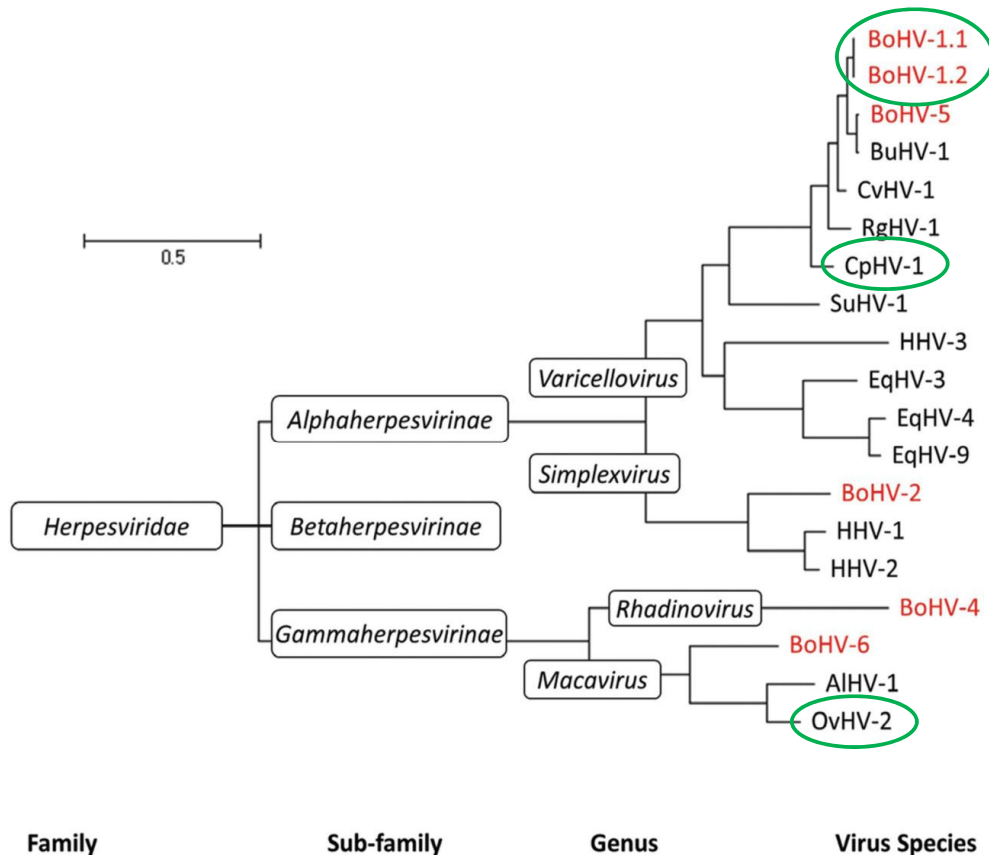
Ýmis einkenni vandamálsins sem hér hefur verið lýst styðja þá tilgátu að um herpesveirusmit sé að ræða. Aðrir eiginleikar mæla gegn þeirri tilgátu. Hafa verður í huga að herpesveirusmiti er lýst hjá fjölda dýrategunda erlendis, og er einkennandi fyrir þennan hóp veira hversu margvíslegar sjúkdómsmyndir, vefjabreytingar og einkenni veirurnar geta verið. Afleiðingar herpesveirusmits geta þess vegna verið mismunandi bæði innan og milli dýrategunda, milli veirustofna, smitleiða og einstaklingsbundinna þátta. Í því skyni að greina vandamálið er gagnlegt að fjalla hér um herpesveirur og hinar mörgu sjúkdómsmyndir sem þær valda.

### 3.5.1. Herpesveirur og fósturlát hjá búfé

Herpesveirufjölskyldan skiptist í þrjár undirfjölskyldur: Alfa-, beta- og gammaherpesveirur (mynd 11), en veirur innan undirfjölskyldu geta víxlbundið mótefni hver annarrar og líkst hver annarri talsvert, eins og þekkist um alfaherpesveirurnar BHV-1 hjá nautgripum, CpHV-1 hjá geitum og CvHV-2 hjá hreindýrum (Chénier o.fl., 2004; Evans o.fl., 2012). Herpesveirur geta legið niðri í smitaðri hjörð en geta virkjast, til dæmis vegna streitu (gangmál, flutningur o.fl.) og því er hægt að vekja þær upp með sterameðferð og þannig framkalla klínísk sjúkdómseinkenni í hjörðinni (Hage o.fl., 1996).

Gammaherpesveirur geta verið erfiðar í greiningu, enda hefur ekki tekist að rækta sauðfjárveiruna OvHV-2 og geitaveiruna CpHV-2 í frumurækt (Center for food security and public health, 2012). Ýmiss konar sermispróf má nota til greiningar á þessum veirum, sem flest eru byggð á mótefnavökum við herpesveiru í gnýjum og skyldum dýrum (AIHV-1) (Center for food security and public health, 2012).

Herpesveirur af ýmsum toga finnast hjá húsdýrum hér á landi og hafa mælst mótefni gegn afbrigðum þeirra hjá hrossum (Svansson o.fl., 2009), einni hjörð nautgripa (Matvælastofnun, 2013) og einnig greinast öðru hverju tilfelli illkynja slímhúðarbólgu hjá nautgripum sem hafa verið í snertingu við sauðfé, nú síðast haustið 2018 (Ólöf G. Sigurðardóttir, munnleg heimild, 9. nóvember 2018; Ráðstafanir gerðar á tveimur bæjum, 2001).



**Mynd 11.** Skyldleikatré (e. *phylogenetic tree*) herpesveira. Undirfjölskyldurnar þrjár eru alfa-, beta- og gammaherpesveirur, og á myndinni er dreginn hringur um þær sem fjallað er um í textanum: BoHV-1 (nautgripaherpesveira 1, oftast skammstöfuð BHV-1), CpHV-1 (geitaherpesveira 1, einnig skammstöfuð CapHV-1) og OvHV-2 (sauðfjárherpesveira 2, einnig skammstöfuð OHV-2). Mynd tekin frá Nettleton & Russell, 2017.

### 3.5.1.1. Nautgripaherpesveira 1

Nautgripaherpesveira 1 (BHV-1, einnig skammstöfuð BoHV-1) er vel þekktur smitvaldur sem veldur meðal annars fósturláti, blöðrum og sárum á æxlunarfærum nautgripa (Hage o.fl., 1996). Eftir að dýr tekur smit og áður en mótefni mælist í nægilegu magni, líða allt að 11 dagar þar sem dýrið skilur út veiruögnum frá nösnum og augum, en að jafnaði tekur 8 daga fyrir dýr að verða sermijákvætt (Hage o.fl., 1996). Þegar sermijákvæð dýr endursmitast, eru þau smitandi í allt að 7 daga. Smit getur leynst áratugum saman í hjörðum, enda sýnir aðeins lítið hlutfall gripa einkenni, sem oft eru væg (Graham, 2013; Nuotio o.fl., 2007).

Mögulegt er að virkja smitandi fasa í smituðum gripum með steragjöf og geta gripir þá sýnt klínísk einkenni (vatnskennd útferð frá nösnum, slappleiki) 3-8 dögum síðar, en ekki sjást einkenni hjá öllum gripum (Hage o.fl., 1996). Sýni úr nösnum og augum voru einungis BHV-1 jákvæð 5-9 daga eftir sterameðhöndlun en ekki dagana fyrir eða eftir (Hage o.fl., 1996). Eftir að veiran hafði verið endurvakin smituðust öll sermineikvæð dýr í hjörðinni frá 2. viku eftir



sterameðhöndlun og fram á 6. viku. Einungis 6 af 52 sermijákvæðum smituðust á ný og engin klínísk einkenni BHV-1 sáust á þeim 6 vikum sem virkt veirusmit var í hjörðinni (Hage o.fl., 1996). Nýtin minnkaði í áður sermineikvæðum gripum sem tóku smitið á þessum 6 vikum en ekki var sýnt fram á áhrif á frjósemi (Hage o.fl., 1998). Í Eistlandi var sýnt fram á að í BHV-1 jákvæðum hjörðum voru meiri líkur á frjósemisvandamálum (Raaperi o.fl., 2012). Þegar smit hefur verið til staðar í hjörð í litlu magni verður sífellt meira af móttækilegum einstaklingum í hjörðinni og hún verður því viðkvæmari fyrir endurvakningu og einlendum (e. *endemic*) fósturlátum (Raaperi o.fl., 2012).

Snemma á sjöunda áratugnum voru staðfest fósturlátstílfelli hjá kúm af völdum BHV-1, sem fram að því hafði verið tengd öndunarfærasjúkdómi (smitandi barkabólga, IBR), augnsýkingu og æxlunarfæraeinkennum (Kennedy & Richards, 1964). Hlutfall kúa sem létu fósturi var um 26% og þær voru á 6.-7. mánuði meðgöngu, fósturin höfðu vefjabjúg og mikinn vökva í líkamsholum en lítið var um aðrar stórsæjar breytingar (Kennedy & Richards, 1964). Dreift drep og bólga voru í lifur auk vægra steinefnaútfellinga, bjúgs og blóðsóknar í lungum, en ekki voru vefjabreytingar í heila. Ekki sáust kjarnainnlyksur þrátt fyrir að bestu greiningaraðferðum hafi verið beitt (Kennedy & Richards, 1964). Nú er talið að um tvær aðskildar sjúkdómssmyndir sé að ræða:

- 1) öndunarfærasjúkdóm með nasaroða og slími sem í erfiðari tilfellum getur leitt til barka- og lungnabólgu með drep. Einnig þekkt að fósturlát fylgi öndunarfærasjúkdómnum
- 2) æxlunarfærasjúkdóm með blöðrum og sárum á skeið/skeiðarbörnum og skaufa/skaufhúsi (Gu & Kirkland, 2008).

Búast má við að í hluta fósturlátstílfella hjá kúm (9,7%) þar sem BHV-1 ræktast og greinist með mótefnalitun, sé engar vefjabreytingar að finna (Miller & Quinn, 1975). Einnig hefur mótefnalitun verið neikvæð á fylgjusýnum í smituðum gripum (Valera o.fl., 2013). Tilgátur eru um að alfaherpesveirur (BoHV-1 og EHV-1) geti dulist í fylgjunni, og þannig ekki alltaf valdið fósturláti, eða greinist ekki þó hún valdi fósturláti (Valera o.fl., 2013; Miller & Quinn, 1975). Mikil áhersla hefur verið lögð á að halda hjörðum lausum við BHV-1 smit í mörgum löndum, svo sem með skimun nautasæðis á nautastöðvum (Graham, 2013).

Tekist hefur að smita sauðfé af BHV-1 í tilraunaskyni, en smitið olli ekki einkennum og mjög lítil hætta var á að sauðféð bæri smitið í ósmiðaða kálfa (Hage o.fl., 1997). Einnig sýndu Hage o.fl. (1997) fram á að mjög lítil hætta var á að sauðfé smitaðist af smituðum kálfum.

### 3.5.1.2. Hestaherpesveira 1

Hestaherpesveira 1 (EHV-1) er alfaherpesveira sem veldur ýmist öndunarfæraeinkennum, fósturlátum eða taugaeinkennum hjá hrossum og hefur verið mikið rannsökuð víða um heim. Ítrekað koma upp faraldrar á afmörkuðum svæðum eða í hrossahópum enda smitast veiran meðal annars með útferð úr nösum (Patel & Heldens, 2005). Fósturlátstílfellum er gjarnan lýst þannig að þau eigi sér stað á síðari hluta meðgöngu, fylgja sé bjúgfyllt og fósturlifur sé

þakin drepblettum (Machida o.fl., 1997). Það er hins vegar ekki algilt og meinafræðin mjög breytileg, eins og gildir um aðrar herpesveirur sem fjallað er um hér. Tilraunasýking í 14 fylfullum hryssum leiddi til dæmis í ljós að einungis sex létu fósturi og engar stórsæjar breytingar voru í fylgjum eða fósturum (Gardiner o.fl., 2012). Í vefjaskoðun sáust dreifð svæði með drepri og bólgum í lifur, fylgju, lungum og öðrum líffærum, en þær var ekki að finna í öllum fósturum (Gardiner o.fl., 2012). Engar breytingar voru í fylgjum þeirra átta folalda sem fæddust lifandi þrátt fyrir sýkinguna og bendir það til þess að fylgjuskemmdir geti leikið stórt hlutverk í því að skilja á milli lífs og dauða (Gardiner o.fl., 2012). Í rannsókninni voru bornir saman tveir stofnar EHV-1 sem þekktir voru af mismunandi sjúkdómsmyndum, en báðir stofnarnir ollu öndunarfæraeinkennum og hita hjá hryssunum, sem skiluðu veirum út um nasir 1-6 dögum eftir smit, og sumar skiluðu út veirum sveiflukennt í allt að 16 daga (Gardiner o.fl., 2012). Sýnt hefur verið fram á að EHV-1 veiran getur farið frá móður til fósturs yfir fylgjuna, en veirur hafa fundist í æðapeli og erfðaeftni þeirra hefur fundist í skemmdum fylgjuvef og mögulega gera þessar skemmdir veirunum kleift að fara milli æðakerfa móður og fósturs (Edington o.fl., 1991). Búast má við því að á meginlandi Evrópu og í Bandaríkjunum séu að minnsta kosti 60% fullorðinna hrossa smituð með EHV-1 en þrátt fyrir það eru fósturlát og taugaeinkenni sjaldgæf en þegar þau koma upp er um eins konar faraldur að ræða, sem helgast líklega af einstaklings- og umhverfistengdum þáttum (Lunn o.fl., 2009).

### 3.5.1.3. Geitaherpesveira 1

Í Frakklandi var sýnt fram á að af 275 geitahjörðum voru 30% sermijákvæðar fyrir geitaherpesveiru 1 (CpHV-1) en að jafnaði voru einungis 14% gripa innan hjarðar sermijákvæðir, þó hlutfallið væri mjög breytilegt milli svæða og hjarða (Suavet o.fl., 2016). Einnig var sýnt fram á að fleiri hjarðir með yfir 50 gripa væru sermijákvæðar og þar væri einnig að finna hærra hlutfall sermijákvæðra gripa (Suavet o.fl., 2016).

CpHV-1 getur valdið fósturdauða hjá huðnum á seinni hluta meðgöngu (um 100 daga), og lýst hefur verið fósturláti hjá 3-59% huðna í 17-300 geita hjörðum (Uzal o.fl., 2004; McCoy o.fl., 2007). Ekki sáust klínísk einkenni á huðnunum en sár voru á skaufaslímhúð þriggja hafra í einni hjörðinni. Öll fóstur úr einni hjörðinni voru grotnuð, höfðu hlaupkenndan bjúg í undirhúð með blæðingum og breytingar í nýrum, lungum og lifur. Fóstur í annarri hjörð höfðu engar breytingar. Drep með eða án vægra bólgubreytinga og kjarnainnlyksur var að sjá í nýrum, lifur, lungum, heila. Engar vefjabreytingar voru í fósturhimnum og fylgju. Greiningin byggði á mótefnaælingu á sermi úr hjörðunum og jákvæðum PCR greiningum á sumum vefjasneiðanna úr fósturum (Uzal o.fl., 2004). Í rannsókn McCoy o.fl. (2007) voru sambærilegar vefjabreytingar, ekki tókst að rækta veirur úr vefjasafnsýnum en DNA raðgreining á frumum var CpHV-1 jákvæð. Fundist hafa vísbendingar um að sermijákvæðar hjarðir og/eða gripir verði sermineikvæð með tímanum (Suavet, 2016).

Misjafn árangur hefur verið af CpHV-1 ræktun á fósturvefjum (McCoy, 2007; Uzal o.fl., 2004; Williams o.fl., 1997), jafnvel þrátt fyrir að meinafræðilegar breytingar bendi til þessarar veiru.

Lítið er vitað um meingerð veirunnar og því eru ástæðurnar fyrir þessu ekki kunnar. Verið getur að veiran hverfi úr líffærum þegar fyrsta stig veirunnar í blóðrásinni er afstaðið (Uzal o.fl., 2004). Hins vegar benda innlyksur í frumkjörnum til þess að veiran sé enn til staðar. Mögulegt er að veiruagnirnar í kjörnum frumnanna séu ekki lífvænlegar utan viðkomandi frumu, og einnig getur hugsast að mótefni hafi verið til staðar í sýnunum sem sáð var í frumuræktina þar sem sumar huðnanna höfðu háan mótefnastyrk í sermi. Mögulega fengjust betri niðurstöður með stroksýnum úr slímhúð en það var ekki reynt í rannsókn Usal o.fl. (2004). Þó þekkist að stroksýni úr skeiðarslímhúð hafi verið neikvæð með PCR-aðferð, þó stök úr nösnum hafi verið jákvæð (Suavet, 2016).

Smitefnið er óreglulega dreift í vefjunum innan og mögulega milli fóstranna og þess vegna er nauðsynlegt að taka sem flest sýni og nota sem flestar greiningaraðferðir til að staðfesta greiningu. Williams o.fl. (1997) segir frá tilraun árið 1975, þar sem kiðfullar huðnur voru sýktar með CpHV-1 og létu fóstrunum 3-8 vikum síðar. Þessi og aðrar eldri greinar lýsa því hvernig engar sértækar stórsæjar breytingar sáust í fóstrunum og ekki tókst að bera kennsl á veiruna með aðferðum þess tíma. Williams o.fl. (1997) komust að þeirri niðurstöðu að fóstrin sjálf hafi sýkst og þannig geti fósturlát orðið í hjörð með undirliggjandi smit án þess að önnur einkenni sjáist.

Í rannsóknum á fósturlátshrinum af völdum CpHV-1 hjá geitum eru leiddar líkur að því að smitið gerist við mökun, en hafrarnir þurfa ekki að vera með klínískan sjúkdóm til þess að bera hann til huðnanna (Uzal o.fl., 2004). Þekkt er að skeiðarbólga hjá huðnum getur sést sem afleiðing af CpHV-1 smiti, en í þessum hjörðum voru engin slík einkenni. Í rannsóknum á fósturlátshrinum í geitahjörðum byrjuðu fósturlát 2-3 vikum eftir að nýir gripir voru settir saman við hjörðina (McCoy o.fl., 2007; Williams o.fl., 1997). Á þessum tíma hafði þá ein eða fleiri geitur (hafur eða huðna) með dulda herpes sýkingu farið að skila út smitandi veirum með nasaslími eða slími/sárum í slímhúð æxlunarfæra. Veiran virðist virkjast á gangmáli og þannig getur veiran smitast frá smituðum huðnum á fengitímanum, ýmist frá öndunarfærum eða æxlunarfærum, eftir því hvaðan veiran dreifist við endurvirkjun (McCoy o.fl., 2007). Þekkt er að veiran geti legið í láginni í hjörð árum saman en blossað upp af einhverjum orsökum og valdið fósturlátshrinu, án þess að nýir gripir komi í hjörðina (Chénier o.fl., 2004).

Sýnt var fram á að engin dýr sem fæddust í fósturlátshrinu voru með CpHV-1 mótefni í blóði ári eftir að hún stóð yfir, en þau voru þá um 10 mánaða gömul (McCoy o.fl., 2007). Öll dýrin voru í sömu kró, bæði þau sem misstu fóstur og þau sem báru lifandi kiðum og þess vegna hefði mátt ætla að snertingin við skepnur sem létu/fóstur og hildir úr þeim hefðu átt að valda smiti í yngri dýrum. Þetta getur bent til þess að smit eigi sér ekki stað í næstu kynslóð fyrr en á næsta fengitíma (McCoy o.fl., 2007).

#### 3.5.1.4. Sauðfjárherpesveira 2

Sauðfjárherpesveira 2 (OvHV-2) er gammaherpesveira sem getur valdið illkynja slímhúðarbólgu hjá nautgripum en ekki hefur verið lýst alvarlegum sjúkdómi af hennar völdum í sauðfé (Li o.fl., 2000). Veiran finnst aðallega í vökva frá nösum og augum og skilst sveiflukennt út í stuttum lotum sem standa í um sólarhring. Sauðfé á öllum aldri getur smitað frá sér en mesti styrkur veiruagna og tíðasta útskiljunin finnst hjá 6-9 mánaða gömlum lömbum (Center for food security and public health, 2012). Sýnt hefur verið fram á að lömb smitast ekki af OvHV-2 fyrr en eftir þriggja mánaða aldur og að það tekur 1-12 mánuði fyrir móttækilega gripi að taka smit og mynda mótefni (Li o.fl., 2000). Ósýkt fullorðið sauðfé getur smitast ef smitaður gripur kemur í hjörðina og bein snerting er mun meira smitandi en smitun með heilblóði eða hvítum blóðkornum (Li o.fl., 2000). Ekki er vitað hversu vel OvHV-2 kemst af í umhverfinu þar sem ekki hefur tekist að rækta hana, (OIE Terrestrial manual, 2008). Almennt komast þó herpesveirur betur af í röku umhverfi.

Önnur gammaherpesveira, geitaherpesveira 2 (CpHV-2), getur valdið illkynja slímhúðarbólgu í hjartardýrum, antilópum og vatnavísundum. Í einni smitaðri hjörð voru 94% geita orðin smituð með CpHV-2 við 10 mánaða aldur en erfðaeftni veirunnar greindist fyrst í þriggja mánaða gömlum kiðum, um helmingur þeirra höfðu smitast um 7 mánaða aldur og yfir 80% voru smituð um 9 mánaða aldur. Það var ekki hægt að sýna fram á smit kiðanna við burð og engar geitur tóku smitið, sem höfðu verið teknar úr hjörðinni vikugamlar. Fullorðnar geitur smituðust auðveldlega þegar þær komust í snertingu við smitaða hjörð (Center for food security and public health, 2012).

#### 3.6. Samantekt á niðurstöðum

Ekki reyndist unnt að gera snemmtæka fanggreiningu í gemlingum með mælingu á prógesterónstyrk í blóði, þar sem niðurstöðurnar sýndu ekki góða fylgni. Ómskoðun um endaparm reyndist vera örugg aðferð á gemlingum frá 31. degi eftir að hrútar voru settir í. Þessa aðferð má því nota til þess að staðfesta fang í rannsóknaskyni, en þá skoðun þarf vanur dýralæknir að framkvæma og við rólegar aðstæður, svo ekki er líklegt að þessi aðferð verði sett á dagskrá á sauðfjárbúum almennt.

Frjósemi gemlinga á rannsóknarbæjunum sveiflaðist allt að 50% milli ára, og sýnir rannsóknin þannig fram á þetta sérstaka einkenni vandamálsins. Óháð því hver orsök er fyrir því að fóstur drepast í gemlingum og ekki í eldri ám, bendir þetta til þess að fleiri samverkandi þættir séu að verki, svo sem umhverfisþættir og einstaklingsbundnir þættir. Mest var um að fóstur dræpust í gemlingum á tímabilinu 30-100 dögum eftir að hleypt var til, þ.e. janúar til mars.

Gemlingar sem ekki skiluðu fóstri þyngdust marktækt hægar frá janúar til febrúar en gemlingar sem báru það sama ár.

Fóstur sem drápu í móðurkviði höfðu drepist úr súrefnisskortri í vefjum, sem olli helst skemmdum í heilavef. Líklega höfðu fóstrin átt í súrefnisskortri í nokkurn tíma en vegna þess

að þau skila sér ekki heilleg út með fósturláti, er líklegt að þau hafi drepist skyndilega, án þess að leghálsinn hafi náð að opnast. Ekki reyndist unnt að greina orsök þessa súrefnisskorts með bakteríuræktun, veiruræktun og öðrum veirurannsóknum. Í þessari skýrslu er fjallað um herpesveirur vegna ýmissa vísbendinga um þeirra þátt í vandamálinu, en með því er þó ekki verið að útiloka að um aðra orsakavalda sé að ræða, og ekki verið að slá því föstu að orsökkin sé smitefni.

Á gemlingum og lambhrútum fundust breytingar á æxlunarfærum sem lýstu sér sem sár og bólgur en til þess að átta sig betur á þessum breytingum þarf að gera betri klíníska skoðun og sýnatökur á breytingum á æxlunarfærum gemlinga og lambhrúta. Enn eru ógreind sermissýni úr gemlingum allra þriggja árganga á rannsóknarbæjunum en með betri upplýsingum um meinafræði breytinga á æxlunarfærum verður vonandi hægt að setja fram tilgátu um ákveðið smitefni og gera í framhaldinu mótefnamælingu á sermissýnunum. Einnig verður að hafa í huga að ekki er hægt að slá því föstu að fósturdauði og breytingar á æxlunarfærum tengist.

## 4. Ályktanir

Á tilraunabúinu að Hesti drápust fóstur í þriðjungi af fengnum gemlingum fæddum 2016, og var fósturdauðinn nokkuð stöðugur 30-100 dögum eftir tilhleyplingar. Gemlingar eru því að missa fóstur á a.m.k. tveggja mánaða tímabili frá miðjum janúar og fram í miðjan mars.

Af þessum sama hópi gemlinga sem fæddust 2016 þyngdust þeir sem ekki skiluðu lambi á sauðburði 2017 marktækt minna á tímabilinu janúar til febrúar en gemlingar sem skiluðu lambi. Ekki var unnt að greina slíkan mun í gemlingum fæddum 2015 og 2017 því mun minna var um lambleysi hjá þeim.

Meinafræðilegar breytingar í fósrum sem drepist höfðu í móðurkviði benda til þess að fóstrin hafi orðið fyrir súrefnisskortri vegna blóðrásartruflana. Ekki var unnt að greina orsök þessara truflana en það má slá því föstu að í fóstrunum sáust greinileg merki sjúkdóms.

Meinafræðilegar breytingar á æxlunarfærum gemlinga og lambhrúta eru skýrt merki um sjúkdóm, en ekki er hægt að svo stöddu að sýna fram á fylgni þessara breytinga og lambleysis hjá gemlingum að vori. Til þess að rannsaka frekar þátt þessara breytinga í frjósemi gemlinga og lambhrúta verður farið í rannsókn á vefjameinafræði þessara breytinga og orsakarinnar leitað.

## 5. Heimildaskrá

- Alexander G. (1964) Studies on the placenta of the sheep (*Ovis aries* L.). Placental size. *Journal of Reproduction and Fertility* **7** 289-305.
- Ali A. & Hayder M. (2007) Ultrasonographic assessment of embryonic, fetal and placental development in Ossimi sheep. *Small Ruminant Research* **73** 277-282.
- Arechavaleta-Velasco F., Koi H., Strauss J.F. III & Parry S. (2002). Viral infection of the trophoblast: time to take a serious look at its role in abnormal implantation and placentation? *Journal of Reproductive Immunology* **55** 113-121.
- Arthur G.H., Noakes D.E., Pearson H. & Parkinson T.J. (2001). *Veterinary Reproduction and Obstetrics*. London: W.B. Saunders.
- Baschat A.A. (2004). Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* **111** 1031-1041.
- Bischoff M.B., Richter W.R. & Stein R.J. (1969). Ultrastructural changes in pig hepatocytes during the transitional period from late foetal to early neonatal life. *J Cell Sci* **4** 381-395.
- Boscós C.M., Samartzi F.C., Lymberopoulos A.G., Stefanakis A. & Belibasaki S. (2003) Assessment of Progesterone Concentration Using Enzymeimmunoassay, for Early Pregnancy Diagnosis in Sheep and Goats *Reprod Dom Anim* **38** 170-174.
- Boyd H. & Gray D. (1992). Chapter 34: Fetal loss and abnormalities of pregnancy. In: Andrews, A.H. (ed): *Bovine medicine. Diseases and husbandry of cattle*. Blackwell Scientific Publications. pp. 469-481.
- Buckrell B.C., Bonnett B.N. & Johnson W.H. (1986) The use of real-time ultrasound rectally for early pregnancy diagnosis in sheep *Theriogenology* **25** 665-673.
- Buergelt C.D. (1997) Color atlas of Reproductive Pathology of Domestic Animals, Mosby.
- Carter A.M. (2009). Evolution of factors affecting placental oxygen transfer. *Placenta 30, Supplement A, Trophoblast Research* **23** S19-S25.
- Center for food security and public health (2012). Malignant Catarrhal Fever. Iowa State University, Ames, Iowa. pp. 1-9. Sótt 29. október 2018 á  
[http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/malignant\\_catarrhal\\_fever.pdf](http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/malignant_catarrhal_fever.pdf)
- Dinc D.A., Erdem H., Tasal I., Semacan A. & Ergin A. (2001) Early pregnancy diagnosis in ewes by means of transrectal real-time ultrasonography *Arch Tierz* **44** 65-70.
- Dwyer C.M., Calvert S.K., Farish M., Donbavand J. & Pickup H.E. (2005) Breed, litter and parity effects on placental weight and placentome number, and consequences for the neonatal behaviour of the lamb *Theriogenology* **63** 1092-1110.
- Edington N., Smyth B. & Griffiths L. (1991) The role of endothelial cell infection in the endometrium, placenta and foetus of equid herpesvirus 1 (EHV-1) abortions. *Journal of Comparative Pathology* **104** 379-387.

- Engeland I.V., Ropstad E., Andresen Ø. & Eik L.O. (1997) Pregnancy diagnosis in dairy goats using progesterone assay kits and oestrous observation. *Animal Reproduction Science* **47** 237-243.
- Emma Eyþórsdóttir, Jón V. Jónmundsson, Ólöf G. Sigurðardóttir, Eggert Gunnarsson og Sigurður Sigurðarson (2009) Útbreiðsla og mögulegar orsakir fósturdauða í gemlingum. *Fræðaping landbúnaðarins* **6** 312-319.
- Evans A.L., das Neve C.G., Finstad G.F., Beckmen K.B., Skjerve E., Nymo I.H. & Tryland M. (2012). Evidence of alphaherpesvirus infections in Alaskan caribou and reindeer. *Veterinary Research* **8** 5.
- Fukuda T. (1974). Fetal Hemopoiesis. II. Electron microscopic studies on human hepatic hemopoiesis. *Virchows Archiv B Cell Pathology* **16** 249-270.
- Gagnon R., Johnston L. & Murotsuki J. (1996). Fetal placental embolization in the late-gestation ovine fetus: Alterations in umbilical blood flow and fetal heart rate patterns. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **175** 63-72.
- Ganaie B.A., Khan M.Z., Islam R., Makhdoomi D.M., Qureshi S. & Wani G.M. (2009) Evaluation of different techniques for pregnancy diagnosis in sheep. *Small Ruminant Research* **85** 135-141.
- García A., Neary M.K., Kelly G.R. & Pierson R.A. (1993) Accuracy of ultrasonography in early pregnancy diagnosis in the ewe. *Theriogenology* **39** 847-861.
- Gardiner D.W., Lunn D.P., Goehring L.S., Chiang Y-W. Cook C., Osterrieder N., McCue P., Del Piero F., Hussey S.B. & Hussey G.S. (2012). Strain impact on equine herpesvirus type 1 (EHV-1) abortion models: Viral loads in fetal and placental tissues and foals. *Vaccine* **30** 6564-6572.
- Genest D.R. (1992) Estimating the time of death in stillborn fetuses: II. Histologic evaluation of the placenta; a study of 71 stillborns. *Obstetrics and Gynecology* **80** 585-590.
- Genest D.R., Williams M.A. & Greene M.F. (1992) Estimating the time of death in stillborn fetuses: I. Histologic evaluation of fetal organs; an autopsy study of 150 stillborns. *Obstetrics and Gynecology* **80** 575-584.
- Giussani D.A. (2016). The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. *J Physiol* **594.5** 1215-1230.
- Godfrey R.W., Larson L., Weis A.J. & Willard S.T. (2010). Evaluation of ultrasonography to measure fetal size and heart rate as predictors of fetal age in hair sheep. *Sheep and Goat Research Journal* **25** 60-65.
- González de Bulnes A., Santiago Moreno J. & López Sebastián A. (1998) Estimation of fetal development in Manchega dairy ewes by transrectal ultrasonographic measurements. *Small Ruminant Research* **27** 243-250.
- Graham D.A. (2013). Bovine herpes virus-1 (BoHV-1) in cattle-a review with emphasis on reproductive impacts and the emergence of infection in Ireland and the United Kingdom. *Irish Veterinary Journal* **66** 15.



- Grazul-Bilska A.T., Pant D., Luther J.S., Borowicz P.P., Navanukraw C., Caton J.S., Ward M.A., Redmer D.A. & Reynolds L.P. (2006) Pregnancy rates and gravid uterine parameters in single, twin and triplet pregnancies in naturally bred ewes and ewes after transfer of in vitro produced embryos. *Animal Reproduction Science* **92** 268-283.
- Gu X. & Kirkland P.D. (2008). Infectious bovine rhinotracheitis. *Australia and New Zealand Standard Diagnostic Procedures*. February 2008, 1-14.
- Hage J.J., Schukken Y.H., Dijkstra Th., Barkema H.W., van Valkengoed P.H.R. & Wentink G.H. (1998). Milk production and reproduction during a subclinical bovine herpesvirus 1 infection on a dairy farm. *Preventive Veterinary Medicine* **34** 97-106.
- Hage J.J., Schukken Y.H., Barkema H.W., Benedictus G., Rijsewijk F.A.M. & Wentink G.H. (1996). Population dynamics of bovine herpesvirus 1 infection in a dairy herd. *Veterinary Microbiology* **53** 169-180.
- Hage J.J., Vellema P., Schukken Y.H., Barkema H.W., Rijsewijk F.A.M., van Oirschot J.T. & Wentink G.H. (1997). Sheep do not have a major role in bovine herpesvirus 1 transmission. *Veterinary Microbiology* **57** 41-54.
- Howe L., West D.M., Collett M.G., Tattersfield G., Pattison R.S., Pomroy W.E., Kenyon P.R., Morris S.T. & Williamson N.B. (2008). The role of *Neospora caninum* in three cases of unexplained ewe abortions in the southern North Island of New Zealand. *Small Ruminant Research* **75** 115-122.
- IDEXX VetTest chemistry analyzer - Operator's Manual* (2010). Maine: IDEXX Laboratories.
- Kahn, C. M. (2005). The Merck veterinary manual. 9th ed. / Whitehouse Station, N.J. ; [Great Britain]: Merck & Co.
- Karen A., Beckers J.-F., Sulon J., de Sousa, N.M., Szabados K., Reczigel J. & Szenci O. (2003) Early pregnancy diagnosis in sheep by progesterone and pregnancy-associated glycoprotein tests. *Theriogenology* **59** 1941-1948.
- Karen A., Szabados K., Reiczigel J., Beckers J.-F. & Szenci O. (2004) Accuracy of transrectal ultrasonography for determination of pregnancy in sheep: effect of fasting and handling of the animals. *Theriogenology* **61** 1291-1298.
- Kennedy P.C. & Richards W.P.C. (1964). The pathology of abortion caused by the virus of infectious bovine rhinotracheitis. *Pathologia veterinaria* **1** 7-17.
- Kidanemariam A., Gouws J., Van Vuuren M. & Gummow B. (2005). Ulcerative balanitis and vulvitis of Dorper sheep in South Africa: a study on its aetiology and clinical features. *Journal of the South African Veterinary Association* **76** 197-203.
- Li H., Snowden G., O'Toole D. & Crawford T.B. (2000). Transmission of ovine herpesvirus 2 among adult sheep. *Veterinary Microbiology* **71** 27-35.
- Loureiro M.F.P., Pain S.J., Kenyon P.R. & Blair H.T. (2010). Do fetuses from primiparous one-year-old ewes differ from those of multiparous mature ewes? *Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production* **70** 118-120.

- Lunn D.P., Davis-Poynter N., Flaminio M.J.B.F., Horohov D.W., Osterrieder K., Pusterla N. & Townsend H.G.G. (2009). Equine herpesvirus-1 consensus statement. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **23** 450-461.
- Machida N., Taniguchi T., Nakamura T. & Kiryu K. (1997). Cardio-histopathological observations on aborted equine fetuses infected with equine herpesvirus 1 (EHV-1). *Journal of Comparative Pathology* **116** 379-385.
- MacLachlan N.J., Conley A.J. & Kennedy P.C. (2000). Bluetongue and equine viral arteritis viruses as models of virus-induced fetal injury and abortion. *Animal Reproduction Science* **60-61** 643-651.
- Matvælastofnun (2013). *Starfsskýrsla 2012*. Selfoss.
- Maxie, M.G. (ritstjóri). (2016). *Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of domestic animals, Volume 3*. St. Louis, Elsevier Inc.
- McCoy M.H., Montgomery D.L., Bratanich A.C., Cavender J., Scharko P.B. & Vickers M.L. (2007). Serologic and reproductive findings after a herpesvirus-1 abortion storm in goats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **231** 1236-1239.
- Medan M., Watanabe G., Absy G., Sasaki K., Sharawy S. & Taya, K. (2004) Early Pregnancy Diagnosis by means of ultrasonography as a method of improving reproductive efficiency in goats. *Journal of Reproduction and Development* **50** 391-397.
- Michels H., Vanmanfort D., Dewil E. & Decuypere E. (1998) Early prenatal survival in relation to prenatal environment in sheep: a review. *Small Ruminant Research* **29** 143-156.
- Miller R.B. & Quinn P.J. (1975). Observations on abortions in cattle: A comparison of pathological, microbiological and immunological findings in aborted fetuses and fetuses collected at abattoirs. *Can J comp Med* **39** 270-290.
- Moeller R.B. (2001). Causes of caprine abortion: diagnostic assessment of 211 cases (1991-1998). *J Vet Diagn Invest* **13** 265-270.
- Moore R.W., Bass J.J., Winn G.W. & Hockey H-U.P. (1985) Relationship between carcass composition and first oestrus in Romney ewe lambs. *Journal of Reproduction and Fertility* **74** 433-438.
- Murotsuki J., Challis J.R., Han V.K., Fraher L.J. & Gagnon R. (1997). Chronic fetal placental embolization and hypoxemia cause hypertension and myocardial hypertrophy in fetal sheep. *American Journal of Physiology* **272** R201-207.
- Nettleton P. & Russell G. (2017). Update on infectious bovine rhinotracheitis. *In Practice* **39** 255-272.
- Norman J.O. & Elissalde M.H. (1979). Abortion in laboratory animals induced by *Moraxella bovis*. *Infection and Immunity* **24** 427-433.
- Nuotio L., Neuvonen E. & Hyttiäinen M. (2013). Epidemiology and eradication of infectious bovine rhinotracheitis/infectious pustular vulvovaginitis (IBR/IPV) virus in Finland. *Acta Veterinaria Scandinavica* **49** 3

- O'Connor B., Gauvreau H., West K., Bogdan J, Ayroud M., Clark E.G., Konoby C, Allan G. & Ellis J.A. (2001). Multiple porcine circovirus 2-associated abortions and reproductive failure in a multisite swine production unit. *Canadian Veterinary Journal* **42** 551-553.
- Oddsóttir C., Agerholm J.S., Jörundsson E. & Lind P. (2004). Preliminary diagnostic survey on causes of prenatal mortality in Icelandic cattle *Acta Veterinaria Scandinavica* **45** 225-8.
- Olausson P.O., Cnattingius S. & Haglund B. (2005). Teenage pregnancies and risk of late fetal death and infant mortality. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* **106** 116-121.
- Orr J.P. & Blakley B.R. (1997). Investigation of the selenium status of aborted calves with cardiac failure and myocardial necrosis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* **9** 172-179.
- Ott T.L., Wiley A.A. & Bartol F.F. (1997). Effects of Stage of Gestation and Uterine Ligation on Ovine Placentome Development and Glycosaminoglycans. *J Anim Sci* **75** 1053-1062.
- Paganoni B.L., Ferguson M.B., Fierro S., Jones C., Kearney G.A., Kenyon P.R., Macleay C., Vinales C. and Thompson A.N. (2014). Early reproductive losses are a major factor contributing to the poor reproductive performance of Merino ewe lambs mated at 8-10 months of age. *Animal Production Science* **54** 762-772.
- Patel J.R. & Heldens J. (2005) Equine herpesviruses 1 (EHV-1) and 4 (EHV-4) – epidemiology, disease and immunoprophylaxis: A brief review. *The Veterinary Journal* **170** 14-23.
- Quirke J.F. & Hanrahan J.P. (1977). Comparison of the survival in the uteri of adult ewes of cleaved ova from adult ewes and ewe lambs. *J Reprod Fert* **51** 487-489.
- Raaperi K., Bougeard S., Aleksejev A., Orro T. & Viltrop A. (2012). Association of herd BRSV and BHV-1 seroprevalence with respiratory disease and reproductive performance in adult dairy cattle. *Acta Veterinaria Scandinavica* **54** 1-10.
- Ráðstafanir gerðar á tveimur bæjum (2001, 26. maí). *Morgunblaðið* bls. 2.
- Redmer D.A., Wallace J.M. & Reynolds L.P. (2004). Effect of nutrient intake during pregnancy on fetal and placental growth and vascular development. *Domestic Animal Endocrinology* **27** 199-217.
- Rees S., Mallard C., Breen S., Stringer M., Cock M. & Harding R. (1998). Fetal brain injury following prolonged hypoxemia and placental insufficiency: A review. *Comparative Biochemistry and Physiology* **119A** 653-660.
- Rees S., Stringer M., Just Y. Hooper S.B. & Harding R. (1997). The vulnerability of the fetal sheep brain to hypoxemia at mid-gestation. *Developmental Brain Research* **103** 103-118.
- Richardson C., Hebert C.N. & Terlecki S. (1976). Estimation of the developmental age of the ovine fetus and lamb. *Vet Rec* **99** 22-26.
- Ridler A.L., Corner-Thomas R.A., Kenyon P.R. & Griffiths K.J. (2017). Investigation of fetal loss in ewe lambs in relation to liveweight changes and progesterone concentrations in early to mid gestation. *New Zealand Veterinary Journal* **65** 34-38 DOI: 10.1080/00480169.2016.1241726.
- Ridler A.L., Vallee E., Corner R.A., Kenyon P.R. & Heuer C. (2015). Factors associated with fetal losses in ewe lambs on a New Zealand sheep farm. *New Zealand Veterinary Journal* **68** 330-334
- DOI: 10.1080/00480169.2015.1037813.

- Schaefer D.L., Bildfell R.J., Long P. & Löhr C.V. (2012). Characterization of the microanatomy and histopathology of placentas from aborted, stillborn, and normally delivered alpacas (*Vicugna pacos*) and llamas (*Lama glama*). *Veterinary Pathology* **49** 313-321.
- Schneider H. (1996). Ontogenic changes in the nutritive function of the placenta. *Placenta* **17** 15-26.
- Soroori S., Veshkini A. & Tajik P. (2007). Assessment of the gestational age in Chall fetus by measuring the embryonic vesicle, biparietal diameter, and crown rump length. *Journal of Veterinary Research* **62** 1-5.
- Spencer T.E., Johnson G.A., Bazer F.W. & Burghardt R.C. (2004). Implantation mechanisms: insights from the sheep. *Reproduction* **128** 657-668.
- Stabenfeldt G.H., Holt J.A. & Ewing L.L. (1969) Peripheral plasma progesterone levels during the ovine estrous cycle. *Endocrinology* **85** 11-15.
- Statistics New Zealand. 2017. Sheep breeding statistics 2017 [Online]. StatisticsNZ. [www.stats.govt.nz/infoshare](http://www.stats.govt.nz/infoshare) [sótt 13. september 2018]
- Stevens D.R. (2010). On-farm ewe lamb mating outcomes from feeding practices before mating and during pregnancy. *Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production* **70** 113-17.
- Suavet F., Champion J-L., Bartolini L., Bernou M., Alzieu J-P., Brugidou R., Darnatigues S., Reynaud G., Perrin C., Adam G., Thiéry R. & Duquesne V. (2016). First description of infection of caprine herpesvirus 1 (CpHV-1) in goats in mainland France. *Pathogens* **5** 17.
- Svansson V., Roelse M., Ólafsdóttir G., Thorsteinsdóttir L, Torfason E.G. & Torsteinsdóttir S. (2009). Immune response against equine gammaherpesvirus in Icelandic horses. *Veterinary Microbiology* **137** 363-368.
- Szeredi L., Jánosi Sz., Tenk M., Tekes L., Bozsó M., Deim Z. & Molnár T. (2006). Epidemiological and pathological study on the causes of abortion in sheep and goats in Hungary (1998-2005). *Acta Veterinaria Hungarica* **54** 503-515.
- Tryland M., Das Neves C.G., Sunde M. & Mørk T. (2009). Cervid herpesvirus 2, the primary agent in an outbreak of infectious keratoconjunctivitis in semidomesticated reindeer. *Journal of Clinical Microbiology* **47** 3707-3713.
- Uzal F.A., Woods L., Stillian M., Nordhausen R., Read D.H., Van Kampen H., Odani J., Hietala S., Hurley E.J., Vickers M.L. & Gard S.M. (2004). Abortion and ulcerative posthitis associated with caprine herpesvirus-1 infection in goats in California. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* **16** 478-484.
- Valasi I., Barbagianni M.S., Ioannidi K.S., Vasileiou N.G.C., Fhtenakis G.C. & Poulis A (2017). Developmental anatomy of sheep embryos, as assessed by means of ultrasonographic evaluation. *Small Ruminant Research* **152** 56-73.
- Valera A.R., Fuentealba N.A., Zanuzzi C.N., Corva S.G., Pecoraro M.R., Barbeito C.G. & Galosi C.M. (2013). Systemic infection induced by intranasal inoculation of Bovine herpesvirus 1.1 in pregnant and non-pregnant rabbits. *Research in Veterinary Science* **95** 709-716.

- Wallace J.M., Bourke D., Da Silva P. & Aitken R. (2001). Nutrient partitioning during adolescent pregnancy. *Reproduction* **122** 347-357.
- Wallace J.M., Milne J.S., Redmer D.A. and Aitken R.P. (2006). Effect of diet composition on pregnancy outcome in overnourished rapidly growing adolescent sheep. *British Journal of Nutrition* **96** 1060-1068.
- Wallace J.M., Da Silva P., Aitken R.P. & Cruickshank M.A. (1997). Maternal endocrine status in relation to pregnancy outcome in rapidly growing adolescent sheep. *Journal of Endocrinology* **155** 359-368.
- Weems Y.S., Kim L., Tsuda V., Yin C. & Weems C.W. (2007). What regulates placental steroidogenesis in 90-day pregnant ewes? *Prostaglandins & other Lipid Mediators* **84** 54-65.
- West D.M., Pomroy W.E., Collett M.G., Hill F.I., Ridler A.L., Kenyon P.R., Morris S.T. & Pattison R.S. (2006). A possible role for *Neospora caninum* in ovine abortion in New Zealand. *Small Ruminant Research* **62** 135-138.
- West D.M., Collett M.G., Perkins N.R., Christodoulopoulos, G., Morris S.T. & Kenyon P.R. (2004). Foetal loss in maiden ewes. In: *Proceedings of the Society of Sheep and Beef Cattle Veterinarians* (34th Seminar), New Zealand Veterinary Association, pp. 147-160.
- Williams N.M., Vickers M.L., Tramontin R.R., Petrites-Murphy M.B. & Allen G.P. (1997). Multiple abortions associated with caprine herpesvirus infection in a goat herd. *Journal of the American Veterinary Association* **211** 89-91.
- Wilmot I., Sales D.I. & Ashworth C.J. (1986). Maternal and embryonic factors associated with prenatal loss in mammals. *Journal of Reproduction and Fertility* **76** 851-864.
- Yiu-Tung I., Dias Filho M.A. & Chan J.K.C. (2010). Nuclear inclusions and pseudoinclusions: Friends or foes of the surgical pathologist? *International Journal of Surgical Pathology* **18** 465-481.
- Zhang S., Wu M., Peng C. Zhao G. & Gu R. (2017). GFAP expression in injured astrocytes in rats. *Experimental and Therapeutic Medicine* **14** 1905-1908.