

Arfgeng hreyfiglöp
(*familial episodic ataxia*)
há lömbum undan hrútnum Breka

Charlotta Oddsdóttir



Arfgeng hreyfiglöp
(*familial episodic ataxia*)
há lömbum undan hrútnum Breka

Charlotta Oddsdóttir

Efnisyfirlit

Inngangur og forsaga.....	2
Lýsing á Breka, skoðun og krufning	3
Afkvæmi Breka vorið 2016	3
Einkenni við fæðingu	3
Einkenni við 2-8 daga aldur	4
Einkenni á beit og við smölun.....	4
Greining vandamálsins	5
Umræður og heimildarýni	5
Skoðun á taugaeinkennum hjá sauðfé	5
Flogaveiki hjá ungum dýrum	5
Arfgeng hreyfiglöp.....	6
Arfgeng hreyfiglöp hjá Brekalömbum?	7
Önnur tilfelli taugaeinkenna hjá íslensku sauðfé	7
Lamb 16-253 frá Gauksstöðum	7
Lamb 47AB/172 frá Djúpadal	8
Lokaorð og ályktun	8
Þakkir.....	8
Heimildir	9
Viðauki I: Krufningarskýrsla frá Keldum vegna Breka	10
Viðauki II: Upplýsingar um lömb undan Breka vorið 2016.....	13
Viðauki III: Grein Brown og fl. með matskvarða um hreyfimyntur sauðfjár	16
Viðauki IV: Krufningarskýrsla frá Keldum vegna lambs nr. 11	24
Viðauki V: Krufningarskýrsla frá Keldum vegna hrúts frá Gauksstöðum	26
Viðauki VI: Ættartölur Gauksstaðahrúta með taugaeinkenni.....	29
Viðauki VII: Krufningarskýrsla frá Keldum vegna hrúts frá Djúpadal	34

Inngangur og forsaga

Breki 14-062 frá Gilsbakka var hrútur í eigu Ólafs Magnússonar, bónda á Gilsbakka. Hrúturinn var notaður á 25 ær á bænum veturinn 2014. Vorið 2015 fæddust undan honum 52 lömb, 32 hrútar, 19 gimbrar og eitt af óþekktu kyni (ekki skráð, tölur sóttar úr skýrsluhaldinu). Lömb tæplega 20 kinda sýndu strax við fæðingu einkenni tauga-/vöðvatruflana, það gat tekið þau á annan sólarhring að komast á lappir og fara á spena og þurftu þau því mikla hjúkrun fyrst um sinn. Sum urðu fljótlega sjálfbjarga en önnur fengu öðru hverju krampa þar sem þau lágu reigð (opisthotonus) í svólíttinn tíma en lágu svo eðlilega. Einkennin voru á misalvarlegu stigi milli einstaklinga og entust mismengi. Sum lömbin voru áfram tinandi í hreyfingum þrátt fyrir að hafa náð sér að mestu.

Við rekstur um haustið sá enn á sumum lambanna, eitt þeirra lagðist endilangt eins og það gæti ekki farið lengra en kom svo þegar það hafði jafnað sig. Samkvæmt skýrsluhaldi í Fjávís fóru 42 af 52 fæddum lömbum vorið 2015 í sláturhús um haustið. 5 eru skráð dauð á sauðburði, 2 drápust um sumarið, 1 að hausti og 2 vantaði á heimtur. Meðalfallþungi þessara 42 lamba var 16,7 kg en meðaltal búsinns það haustið var 16,9 kg.

Lbhí fékk upplýsingar um hrútinn og fékk hann til rannsókna um haustið. Sérfræðingum Lbhí þótti áhugavert að kanna hvort hægt væri að bera kennsl á galla sem erfðist frá hrútnum til afkvæma hans. Ákveðið var að halda undir hann 6 ám og rannsaka afkvæmin sem kæmu út úr því.

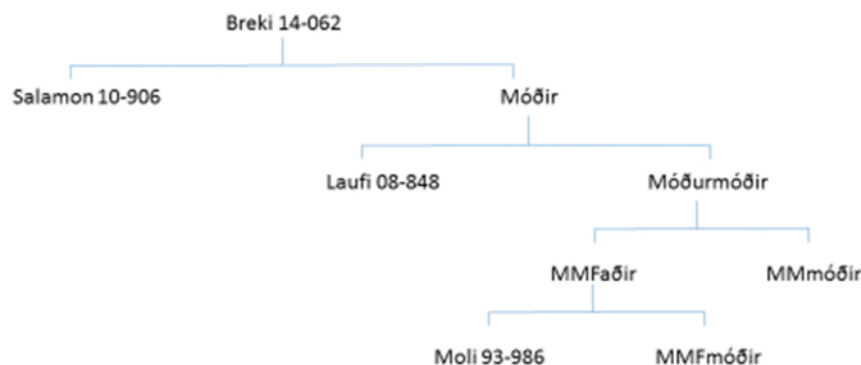
Breki var undan Salamon 10-906 (Mynd 1), út af kynbótahrútum sem hafa verið mikið notaðir á sæðingastöðvum. Það þótti því ástæða til þess að kanna hvort möguleiki væri á að arfgengur galli gæti hafa dreifst um stofninn.

Breki 14-062 frá Gilsbakka

F: Salamon 10-906

M.F.: Laufi 08-848.

M.M.F.F.: Moli 93-986.



Mynd 1 Þrjú þekktir kynbótahrútar eru ættfeður Breka 14-062

Lýsing á Breka, skoðun og krufning

Breki var fallegur og vel gerður hrútur, en hafði lent í slagsmálum á tilhleypingatímanum svo sá á honum, annað augað hafði skaddast og komið sýking í sárið. Ekki var að sjá á honum nein hreyfiglöp eða önnur taugaeinkenni, en þegar taka átti úr honum sæðissýni hinn 7. janúar 2016 var hann fljótur að mæðast, átti erfitt með að fara á ána og var honum lógað 12. janúar. Krufning leiddi í ljós, auk augljósra áverka í andliti og auga, slæma graftarlungnabólgu og brjósthimnubólgu auk barkakýlisbólgu. Heilinn var tekinn til nánari skoðunar, engar stórsæjar breytingar sáust á honum en við smásjárskoðun kom í ljós væg, langvinn bólga í æðaflækju heilahola. Orsök bólgunnar í æðaflækju var ókunn, en ólíklegt var talið af meinafræðingi Keldna að hún hafi valdið einhverjum einkennum í hrútnum (sjá viðauka I).

Vöðvasýni og sæðissýni voru tekin til varðveislu til þess að eiga möguleika á að greina erfðaefni ef tilgáta kæmi upp um erfðagalla sem mætti greina með slíkum aðferðum.

Afkvæmi Breka vorið 2016

Undan 6 ám sem haldið var undir Breka fæddust 11 lifandi lömb á tímabilinu 3.-10. maí 2016. Af 13 lömbum sem fæddust voru 2 lömb dauð (15.4%), sem er mun hærra hlutfall en meðaltal búans, sem var 1.5% dauðfædd lömb. Óvíst er um tengsl lambadauða við sjúkdóminn, enda er úrtakið mjög lítið og því ekki hægt að álykta hvort mögulega sé magnbundinn erfðagalli þess valdandi að lömb fæðast dauð í einhverjum tilfellum. Það er því alls óvíst að hærra hlutfall sé annað en tilviljun. Meðalfæðingarpungi Brekaafkvæmanna var 3,9 kg sem einmitt var meðalfæðingarpungi lamba á Hesti þetta vorið. Fæðingarpunginn var 3,2-4,9 kg (sjá viðauka II), og dreifðist jafnt í lömbum með (4,0 kg) og án einkenna (3,9 kg).



Mynd 2 Lamb nr. 11 lá nýfætt í hliðarlegu, spriklaði öðru hverju út í loftið án þess að komast á lappir

Einkenni við fæðingu

Sex lömb af 11 lifandi fæddum ($6/11=55\%$) voru jafnvægislaus eða jafnvægislítill við fæðingu, skoðuð af bændunum á Hesti, sem enn fremur tóku myndbönd af lömbunum. Þessi sex lömb voru samstæðir tvílembingar undan þremur ám. Nýfædd lágu þau á hliðinni, gátu ekki reist sig við og sprikluðu út í loftið (Mynd 2). Hausinn var reigður svolítið aftur svo minnti óneitanlega á einkennum lambablóðsóttar en þó ekki eins ýkt. Broddur var mjólkaður og nýfæddum lömbum gefinn broddur 4-5x á fyrstu klukkutímum. Lömbin voru mjög öflug við að sjúga og drukku vel. Fljótlega voru lömbin komin á fætur, þó talsvert óstyrk og með smáskjálfta og völt á fótum. Þöndu minna rask, t.d. ef hitt lambið gekk utan í það veika stóð það varla á fjórum fótum eða datt niður. Lömbin fóru í hópstíu með mæðrum sínum þegar þau voru um 2-3 sólarhringa gömul og ekkert þeirra sýndi nein einkenni.

Einkenni við 2-8 daga aldur

Þegar lömbin voru skoðuð af CO og EE hinn 11. maí (sjá viðauka II) voru lömbin öll á fótum og gátu komist um og á spena. Ekki var beitt blindri skoðun þar sem öll Brekalömbin voru saman í hópstíu með mæðrum sínum og því erfitt að halda algjöru hlutleysi. Notast var við skoðunaratriði sem lýst var af Brown og fl. (2015), sjá Fig. 1 í viðauka III.

Hvert lamb var tekið, skoðað hvort augntin (*nystagmus*, stöðug hreyfing á augum þó höfðinu sé haldið kyrru) væri til staðar, lambið að því búnu auðkennt með hálsbandi og sett á lappirnar. Líkamsstaða var skoðuð, hvernig lambið hélt höfðinu, hvort það gæti staðið óstutt og hvort það styddi í alla fætur. Afturfótaeinkunn var gefin eftir því hvort hreyfanleiki liða væri eðlilegur (einkunn 2) eða lítill (1). Þegar lambið hreyfði sig var fylgst með því hvort það gat gengið 5 skref eða meira án þess að velta eða setjast. Samhæfing hreyfinga var skoðuð og að síðustu var lambið fengið til að stíga yfir 10 cm háa hindrun. Myndbönd voru tekin af lömbunum, þeim fylgt eftir í um 30-60 sekúndur og þau rekin áfram ef þau stöldruðu við. Við nánari skoðun og áreiti sáust hjá nokkrum lömbum mjög vægar vísbendingar um lélega samhæfingu, svaga hækla og eitt lamb datt á hlaupum en það gat allt verið tilfallandi. Einnig tinuðu 3 lömb í kyrrstöðu.

Tvö lélegustu lömbin voru systkinin 10 og 11, þau höfðu verið jafnvægislaus við fæðingu, og við skoðun var lamb nr. 11 (tveggja sólarhringa gamalt) tinandi, dettandi á hlaupum og með afturlappirnar undir sér. Lömbin voru undan lélegri á, hún mjólkaði ekki vel, og ákveðið var að aflífa og kryfja lélegra lambið, nr. 11. Krufning fór fram 13.maí og fundust engar vefjabreytingar, hvorki stórsæjar né smásæjar (sjá viðauka IV). Vefjasýni voru tekin til þess að eiga möguleika á að greina erfðaeefni.

Einkenni á beit og við smölun

Þegar lömbin voru sett út með mæðrum sínum sáust einkenni krampa hjá svarta hrútnum nr. 10, sama dag og féð var sett niður á tún. Féð var flutt á kerru og um 2-4 klst eftir það sáust þessi einkenni. Lambið reyndi að elta móður sína sem var á hlaupum, en lambið kútveltist og gat ekki haldist á fótum (Mynd 3). Eftir svolitla hvíld gekk þetta yfir.



Mynd 3 Lamb nr. 10 hélt ekki í við móður sína á hlaupum heldur valt um koll og lá spriklandi í nokkra stund þar til það gat staðið á lappir á ný.

Yfir sumarið varð ekki vart einkenna hjá lömbunum enda lítið átt við féð á þeim tíma. Engin einkenni komu fram við fyrsta innrekstur og vigtun. Vigtun á átta lömbum fór fram 25.ágúst, 6.sept, 15. sept og 25. okt (sjá Viðauka II). Meðalþyngd Brekalamba sem vigtuð voru í ágúst og 6. sept var ekki frábrugðin meðalþyngd hinna lambanna sem vigtuð voru þessa sömu daga. Meðalþyngd Brekalamba sem vigtuð voru 25. okt var meiri en meðalþyngd hinna lambanna sem vigtuð voru þann dag, en þar munar þó mestu um tvílembinga (nr. 6 og 7) sem eru talsvert þyngri en hin. Sé borin saman meðalþyngd Brekalamba með og án einkenna við fæðingu eru vísbendingar um að lömb með einkenni hafi þyngst minna en lömb án einkenna (sjá Viðauka II). Fjöldi lamba í hvorum hóp er þó of lítill til að draga megí ályktanir af þessu, en það má velta fyrir sér hvort væg einkenni séu

alltaf til staðar hjá þessum gripum sem mögulega hafi áhrif á át og/eða þyngdaraukningu.

Greining vandamálsins

Til að glöggva sig á því hvað gæti gengið að þessum lömbum voru eftirtalin atriði höfð í huga:

- Einkenni Brekalambanna virtust vera meðfædd, enda jafnan verst rétt eftir fæðingu, og komu fram við áreynslu, álag og þegar lömbunum var brugðið.
- Alvarleiki einkennanna virtist vera einstaklingsbundinn, sem bendir til magnbundinna erfða, sé þetta arfgengur sjúkdómur.
- Þau lömb sem sýndu einkenni við fæðingu voru samstæðir tvílembingar, þ.e. undan sömu á og þess vegna er mögulegt að ætterni eða arfgerð móður skipti máli fyrir svipgerð sjúkdómsins.
- Við fæðingu voru lömbin ekki minni eða rýrari en önnur lömb en hlutfall dauðfæddra var hærra í þessum hópi, þó það sé óvíst hvort það orsakast vegna erfðagallans.
- Lömbin virtust jafna sig með tímanum, mishratt þó, og ef eitthvað er að marka þyngd þeirra að hausti uxu þau og þroskuðust líkamlega á sama hátt og önnur lömb, þó voru vísbendingar um að Brekalömb með einkenni þyngdust minna en þau sem ekki höfðu einkenni.

Umræður og heimildarýni

Taugasjúkdómar í sauðfé eru vel þekktir og eru flestir af völdum sýkinga, eitrana eða skorts á ákveðnum næringarefnum. Hins vegar hefur lítið verið ritað um meðfædda, arfgenga tauga- og vöðvasjúkdóma í sauðfé. Leitað var fanga í lýsingum á slíkum sjúkdómum í öðrum dýrategundum, þar á meðal mönnum.

Skoðun á taugaeinkennum hjá sauðfé

Leitað var í birtum heimildum að rannsóknum á slíkum sjúkdómum, ekki síst til þess að undirbúa nákvæma verklýsingu um skoðun taugakerfisins í þessum lömbum. Morresey (2014) lýsir helstu skoðunaratriðum við greiningu taugasjúkdóma hjá folöldum, þar á meðal eru sjúkrasaga, hugsun/heila-starfsemi og atferli, sogviðbragð, starfsemi heilatauga (augnviðbrögð o.s.frv.), hreyfigreining og mænuviðbrögð. Crilly og fl. (2016) fjölluðu um aðferðir til þess að greina lömum og hlutalömun í ganglimum hjá sauðfé og lýsir greinin því vel hvernig skoða á sauðfé með holti eða breytingar í hreyfingum sem orsakast geta af taugakerfinu. Brown og fl. (2015) þróuðu skala sem notast við að skrá hreyfingarmynstur og önnur atriði við rannsókn á starfsemi hreyfitauga hjá sauðfé (sjá viðauka III). Við rannsóknina á Brekalömbunum var byggt á þessum skala.

Flogaveiki hjá ungum dýrum

Við lestur heimilda um taugaeinkenni hjá nýfæddum og ungum dýrum rakst skýrsluhöfundur á nokkrar greinar um flogaveiki hjá ungum hvolpum og folöldum. Í grein um flogaveikieinkenni í arabískum folöldum kemur fram að einkennin sjást fyrst við 2 daga til 6 mánaða aldur og hverfa af sjálfu sér við 1-2 vetra aldur (Aleman og fl., 2006). Einkennin sem lýst er í þeirri grein eru þó ólík þeim einkennum sem Brekalömbin sýndu, en folöldin sýndu mörg einkenni blindu, krampafloga, ofurskynnæmi auk þess að þjást af sjúkdómum í öðrum líffærakerfum (Aleman og fl., 2006). Í grein Sprake og fl. (2013) er fjallað um tauga-vöðvaeinkenni hjá lömbum á fyrsta ári sem virðast koma upp við háan umhverfishita og hátt umhverfisrakastig hjá áströlsku sauðfé. Einkenni þessara lamba voru vöðvaskjálfti, sveigður hryggur, sperrtir afturlimir og hár líkamshiti. Einnig lágu þau gjarnan í hliðarlegu og hjóluðu með löppunum (Sprake og fl., 2003). Ekki virtist vera um erfðapátt að ræða eða aðra sameiginlega þætti en umhverfishita og –rakastig þegar einkenni þessi komu fram í sex áströlskum hjörðum.

Arfgeng hreyfiglöp

Einkenni þau sem lýst er í heimildum um svokallað „familial episodic ataxia“, arfgeng tilfallandi hreyfiglöp hjá mönnum voru hins vegar öllu líkari einkennum lambanna (Jen og fl., 2007). Lýst hefur verið að minnsta kosti sex svipgerðum arfgengra hreyfiglapa hjá mönnum sem orsakast af stökkbreytingum í genum sem eiga þátt í flutningi jóna og boðefna yfir frumuhimnur (Jen og Baloh, 2009).

Arfgeng hreyfiglöp hjá sauðfé

Mayhew og fl. (2013) lýstu svipuðum einkennum hjá lömbum sem fæddust á tveimur nýsjálenskum býlum, og voru undan einum hrúti á hvoru býli. Lömbin voru af tveimur ræktunarkynjum, en hrútarnir tveir voru upprunnir á sama stað. Til þess að rannsaka sjúkdóminn voru hrútarnir tveir notaðir á óskyldar ær á rannsóknabúi. Hlutfall lambanna sem fæddust báðum hrútum sýndu einkenni við fæðingu. Þau reigðu háls og höfuð, komust seint á lappir en komust yfirleitt fyrir rest á spena og urðu meira og minna eðlileg. Þegar rekið var á þau komu fram hreyfimyntur sem fólust í ósamhverfum gangi, gleiðum og strektum framlöppum og undirstæðum afturlöppum. Þau komust nokkra metra með ósamhæfum hreyfingum, dattu svo á hliðina eða settust, og jöfnuðu sig að nokkrum mínútum liðnum. Sum lambanna voru með augntin. Eftir því sem lömbin eltust varð erfiðara að kalla fram þessi einkenni og við 6 mánaða aldur virtust þau öll eðlileg. Sjúkdómurinn var greindur sem ríkjandi tilfallandi hnykil- og andarkjarnahreyfiglöp sem erfast með ríkjandi magnbundnum erfðum, sem sýnir sig í misgreinilegum og mismunandi einkennum. Krufning var gerð á lömbum sem þrífust ekki og sýndu mikil einkenni, og sáust engar breytingar, hvorki stórsæjar né smásæjar, en vefjasneiðar voru teknar á ýmsum stöðum í miðtaugakerfinu (Mayhew og fl., 2013).

Ríkjandi erfðagallar eru óalgengir í búfjárrækt því einstaklingar með slíka galla eru ekki notaðir til undaneldis. Undantekning frá þessu eru til dæmis stökkbreytingar sem eiga sér stað í kímfrumum. Þessar stökkbreytingar koma greinilegast fram í afkvæmum karldýra með slíkar breytingar, þar sem hvert karldýr eignast mun fleiri afkvæmi en hvert kvendýr. Oft er minna en helmingur afkvæmanna með gallann því ekki hafa allar kímfrumur stökkbreyst. Þessar stökkbreytingar hafa ósjaldan áhrif á byggingarprótín frumnanna, meðal annars prótín í jónagöngum sem nauðsynleg eru til þess að mynda boðspennu í taugafrumum (Jen og Baloh, 2009).

Í tilraunaræktun undan þessum tveimur hrútum tókst Mayhew og samstarfsmönnum að fá lömb með sömu einkennum og árin á undan (25% og 42% undan hvorum hrúti), þó um alls óskyldar ær væri að ræða. Það rennir stoðum undir þá tilgátu að um ríkjandi erfðir sé að ræða. Höfundarnir leiða að því líkum að gallinn hafi áhrif á starfsemi spennustýrðra jónaganga, líkt og lýst hefur verið í tilfallandi hreyfiglöpum í mönnum (Jen og Baloh, 2009). Búist hafði verið við hærra hlutfalli lamba með einkennum (um 50%), en það skýrist líklega af því að ekki sýna allir einstaklingar greinileg einkenni þó þeir beri genið (Mayhew og fl., 2013). Það má því búast við að allt að þriðjungur lambanna beri stökkbreytinguna en komi eðlilega fyrir, og þannig geti gallanum verið haldið við í ræktuninni ef þau eru sett á sem kynbótagripir. Höfundarnir greindu sýni sem tekin voru úr gripum í þessari rannsókn og væntanleg er grein þar sem lýst er stökkbreytingu í prótíni í jónagöngum.

Í framhaldi af lestri greinar Mayhew og fl. (2013) var haft samband við prófessor Robert Jolly, einn höfund greinarinnar, til þess að leita hjá honum ráða varðandi klíniska skoðun, krufningar og sýnatökur. Sýni voru tekin úr lambi nr. 11 samkvæmt fyrirmælum hans. Ekki var ráðist í greiningar á erfðaeftir í

Þessum sýnum þar sem greiningar nýsjálenska hópsins á erfðaefni eru dýrar og ólíklegt að um sömu stökkbreytingu sé að ræða í Breka. Því er ekki talið tímabært að greina íslensku sýnin.

Arfgeng hreyfiglöp hjá Brekalömbum?

Líklegt má teljast að Breki hafi haft stökkbreytingu í genamengi einhvers hluta af kímfrumum eistna, sem eru móðurfrumur sæðisfrumna. Þannig hafi viðkomandi stökkbreyting borist yfir í þau afkvæmi sem urðu til út frá gölluðum sæðisfrumum. Þessi ályktun er dregin af hlutfalli lamba með einkenni (yfir 50%), skorti á meinafræðilegum og vefjameinafræðilegum breytingum og einkennum sem voru lík þeim einkennum sem lýst var hjá nýsjálenskum lömbum með slíkan galla.

Lömbin virtust hafa greinilegust einkenni rétt eftir fæðingu, með tímanum bráði af þeim þó í einhverjum tilfellum væri hægt að framkalla einkenni svo sem samhæfingarskort og jafnvægisleysi. Sé um galla í jónagöngum tauga- og/eða vöðvafrumna að ræða má teljast harla ólíklegt að þau jónagöng verði eðlileg með tímanum, heldur getur verið að einungis sé hluti jónaganga gallaður, eða að taugakerfið aðlagist þeirri virkni sem jónagöngin hafa þó. Ef rekið er á lambið, það þarf að bregðast skyndilega við eða aðrar aðstæður krefjast viðbragðs getur þó verið að jónagöngin ráði ekki við slík krefjandi verkefni, ýmist vegna fæðar eðlilegra ganga eða þess að öll jónagöng eru gölluð og hafa takmarkaða flutningsgetu.

Það má einnig leiða að því líkum að aðrar taugar og vöðvar starfi ekki að fullu eðlilega, svo sem í meltingarkerfi eða öðrum innri líffærum. Hefði lömbunum verið fylgt nánar eftir hefði mátt hugsa sér að kanna hvort lömbin hefðu eðlilegar hægðir, eðlilegan hjartslátt og svo framvegis. Samkvæmt vigtn á sláturdegi voru lömb sem höfðu einkenni við fæðingu léttari en þau sem ekki höfðu einkenni, en athuga ber að í síðari hópnum var aðeins slátrað þremur þann dag. Þau tvö lömb sem þegar hafði verið slátrað voru þó yfir meðalvigt lamba með einkenni svo það má leiða að því líkum að það sé munur á þessum tveimur hópnum. Meðalvigt lamba með einkenni er þó hærri en meðalvigt búsins svo ekki er hægt að tala um að þau hafi þrífist illa.

Ekki voru tekin vefjasýni úr lömbunum við slátrun, sem hefði verið verðmætt til þess að greina erfðabreytileika í afkvæmunum og bera saman við einkennin. Þetta er nauðsynlegt að hafa í huga ef afkvæmarannsóknir af þessu tagi verða gerðar í framtíðinni.

Önnur tilfelli taugaeinkenna hjá íslensku sauðfé

Krufningar á Breka og lambi nr. 11 fóru fram á Keldum og voru þá rædd tilfelli fyrri ára þar sem borist höfðu lömb til krufningar með slík einkenni. Meinafræðingar Keldna halda skrá yfir niðurstöður og sýni sem tekin hafa verið úr slíkum tilfellum og er nauðsynlegt að halda slíka skrá svo rannsaka megi síðar.

Lamb 16-253 frá Gauksstöðum

Nokkrum mánuðum eftir krufningu á Brekalambinu kom inn á Keldur hrútlamb á fæti til skoðunar, aflífunar og krufningar vegna taugaeinkenna. Þetta var hrútur 16-253 frá Gauksstöðum 1, sem var krufinn að Keldum 13. október 2016 en eigandinn hefur áður orðið vör við lík einkenni í hrútlömbum hjá sér í fyrri árgöngum með sameiginlegan forföður (Viggi 08-058 frá Gauksstöðum 1). Einhver þeirra lamba hafa verið krufin, ýmist heima á bæ eða á Keldum. Lamb 253 var skoðað af dýralæknum á

Keldum, það sýndi óeðlilegt hreyfimyntur (myndband var tekið á Keldum), m.a. létu framfætur undan þannig að lambið datt niður á framhné þegar rekið var á það. Við krufningu fannst m.a. væg tauga- og taugaslíðurshrörun í mænu, einnig staðbundið bólgusvæði í heila, væg vöðvahrörun og vöðvarýrnun; hugsanlega „innervation atrophy“ en orsök ókunn, sjá viðauka V.

Í viðauka VI má sjá ættartölu fjögurra lamba frá Gauksstöðum 1 sem öll sýndu einkenni taugasjúkdóms. Ekki eru augljós ættartengsl milli þessara lamba og Breka frá Gilsbakka.

Lamb 47AB/172 frá Djúpadal

Í október 2015 barst hrútlamb frá Djúpadal í Reykhólahreppi til skoðunar, aflífunar og krufningar vegna taugaeinkenna (Viðauki VII). Við fæðingu hafði það sýnt mikil einkenni óeðlilegrar starfsemi taugakerfisins, þar á meðal átt erfitt með að standa, stífnaði upp og datt um koll við áreiti. Lambið var tekið til umönnunar sem heimalningur og einkennin höfðu smám saman lagast. Þegar lambið kom að Keldum 14. október 2015 voru einkennin að mestu horfin, en unnt var að framkalla lítillsháttar skjálfta í höfði og afturenda með miklu áreiti. Eftir aflífun og krufningu var haldið til haga blóðsýnum, vefjasýnum til DNA einangrunar og fleiru. Í vefjasýnum sem skoðuð voru úr litla heila voru vísbendingar um einhvers konar brottfall og breytingar á frumum, þó sjúkdómseinkennin hafi ekki virst ágerast með tímanum (framsækin). Einnig sást í lambinu vöðva- og hjartavöðvabólga með rauðkirningaiferð. Ekki fylgdu upplýsingar um ættir þessa lambs.

Lokaorð og ályktun

Skýrslu þessari er ætlað að vera samantekt á einkennum og eiginleikum arfgengs galla í afkvæmum tiltekins hrúts og aðferðunum sem beitt var við rannsóknir á þeim svo reynslan geti nýst til rannsókna á líkum taugaeinkennum í framtíðinni. Einnig er henni ætlað að skrásetja svipuð tilfelli í íslenska sauðfjárstofninum og halda saman upplýsingum um þau.

Í skýrslunni er lýst arfgengum, magnbundnum galla í afkvæmum Breka frá Gilsbakka. Líklegast má telja að gallinn sé stökkbreyting í kynfrumum hrútsins, þar sem hann sýndi ekki einkenni sjálfur en stór hluti afkvæmanna gerði það. Það er nauðsynlegt að vera á varðbergi gagnvart slíkum göllum því sé aðeins hluti afkvæmanna með einkenni getur hann farið leynt og komist inn í stofninn ef einstaklingarnir eru notaðir til undaneldis. Ekki þótti ástæða að sinni til þess að greina nánar eðli erfðagallans en vefja- og frumusýni liggja fyrir úr hrútnum og einu afkvæmi sem greina mætti í framtíðinni.

Að auki eru hér látnar fylgja upplýsingar um tilfelli taugaeinkenna sem borist hafa til rannsókna á Keldum frá tveimur öðrum bæjum. Alls óvíst er hvort um sama eða skyldan sjúkdóm er að ræða, en ástæða þótti til að halda utan um þessar upplýsingar á sama stað svo koma mætti að notum við rannsóknir slíkra einkenna í íslensku sauðfé.

Þakkir

Framleiðnisjóður landbúnaðarins (Þróunarsjóður sauðfjárræktar) styrkti verkefnið og fær bestu þakkir fyrir. Eigendum hrútanna þriggja sem sagt er frá í skýrslunni er þakkað fyrir veittar upplýsingar. Helgi Elí Hálfánarson og Snædís Anna Þórhallsdóttir á Hesti fá bestu þakkir fyrir vinnu þeirra við verkefnið, umönnun og eftirfylgni við Brekalömbin. Emma Eypórsdóttir og Eyjólfur Kristinn Örnólfsson fá þakkir fyrir upplýsingar og álitsgjöf. Einar Jörundsson og Ólöf Guðrún Sigurðardóttir, meinafræðingar á Keldum fá þakkir fyrir rannsóknavinnu og upplýsingar.

Heimildir

Aleman M, Gray LC, Williams DC, Holliday TA, Madigan JE, LeCouteur RA og Magdesian KG (2006). Juvenile Idiopathic Epilepsy in Egyptian Arabian Foals: 22 Cases (1985–2005). *J Vet Intern Med* **20** 1443–1449.

Brown EG, Keller BA, Pivetti CD, Sitkin NA, Wang A, Farmer DL, Bresnahan JC (2015). Development of a Locomotor Rating Scale for Testing Motor Function in Sheep. *J Pediatr Sur* **50** 617–621.

Crilly JP, Rzechorzek N ogScott P (2015). Diagnosing limb paresis and paralysis in sheep. *In Pract* **37** 490-507.

Jen JC og Baloh RW (2009). Familial Episodic Ataxia. A Model for Migraneous Vertigo. Basic and Clinical Aspects of Vertigo and Dizziness. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1164** 252–256.

Jen JC, Graves TD, Hess EJ, Hanna MG, Griggs RC og Baloh RW (2007). Primary episodic ataxias: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain* **130** 2484–2493.

Mayhew IG, Jolly RD, Burnham D, Ridler AL, Poff GJ og Blair HT (2013). Familial episodic ataxia in lambs. *NZ Vet J* **61** 107-110.

Morresey PR (2014). Neurological Conditions and Seizure Management. In: Proceedings of AAEP Focus Meeting on the First Year of Life pp. 29-36.

Sprake PM, Hubertus C, Bissett WT, Porter BF, Russell KE, Garland T, Young BD og Washburn KE (2003). Neurological disease in lambs associated with exposure to high environmental temperature and humidity. *J Vet Intern Med* **27** 1242-1247.

Viðauki I: Krufningarskýrsla frá Keldum vegna Breka

Svar við rannsóknarbeiðni

Sendandi:	Keldur - Ýmislegt
(Tengiliður)	
Heimilisfang:	Keldum
Póstfang:	
Eigandi:	Keldur - Ýmislegt
(Tengiliður)	
Heimilisfang:	Keldum
Póstfang:	
Númer Keldna:	2016010021
Önnur númer:	P 16-21. Breki frá Gilsbakka
Dagsetning sýnatöku:	12.1.2016
Dagsetning móttöku:	13.1.2016
Dýrategund:	Sauðfé
Tegund sýnis:	Líffæri
Fjöldi sýna:	1
Hvernig sýni:	Verkefni
Samsetning safnsýnis:	

Rannsókn	Fjöldi	Niðurstöður	Athugasemdir
Stórsæ skoðun - líffæri	1	Meinafræði - Barkakýlisbólga	-

Mótttekinn haus og lungu úr hrút fæddur 2014. Hrúturinn var aflífaður daginn áður (lyf í æð). Mikil bólga og drep var í barkakýli með sár og gröft vinstra megin og í miðlínu (medioventral), á mótum barkakýlis og barka. Lítið graftarkýli var basalt upp við tungu vinstra megin í munnholi og lítið sár með greftri í munnkoki sömu megin. Hægra lungað var þakið þykku lagi af bjúgfibríni og mikil bandvefsaukning var í lungnahimnu með graftarbólgu- svæði. Vinstra lungað var samfallið. Á svæðum í hægra lunga var fibrín á lungnahimnu sem var að hluta samloða við himnuna. Ekki var greinileg bólga í sjálfum lungnavefn. Rotnunarlykt (fusobacterium) var af ígerðarbólgunni í líffærunum. Vinstra efra augnlök hafði rifnað og var samgróið við neðra augnlök. Mikil bandvefsmyndun var í undirslímu með hnúðamyndanir. Augað var infallið. Heilinn var án stórsærra breytinga.

Vefjaskoðun af heila sýndi engar sérstakar breytingar utan bólgu í æðflækju heilahola (choroid plexus). Í æðflækju voru dreifð bólgusvæði með íferð af m.a. plasma frumum og eitilfrumur. Einnig voru einstaka stórar frumur af óvissum uppruna. Niðurstaða: Barkakýlisbólga með sáramyndun Alvarleg, meðalbráð lungnahimnubólga Graftarkýli í munnholi Væg, langvinn bólga í æðflækju heilahola Orsök bólgunnar í æðflækju er ókunn, en ólíklegt er að hún hafi valdið einhverjum einkennum í hrútnum.

Afrit:

Keldum, 29.1.2016
Ólöf Guðrún Sigurðardóttir

Viðauki II: Upplýsingar um lömb undan Breka vorið 2016

Brekalömbin, þyngd og einkenni

Haustvigtun, kg

Lamb nr	Fæð.þyngd, kg.	Ath. við fæðingu	Fæð dagur	25.ágú og 6.sep	15.sep	25.okt	M.Faðir
1	3,6		3.maí	32	36	42	Nafar
2	4,5	Jafnvægislaus	5.maí	29		46	Bekri
3	4,3	Jafnvægislaus	5.maí	26		42	Bekri
4	3,2	Jafnvægislaus	5.maí	28		38	Grámann
5	3,4	Jafnvægislaus	5.maí	30		40	Grámann
6	4,5		6.maí			53	Snjaki
7	4,9		6.maí			57	Snjaki
8	3,2		8.maí	42	43	***	Þorsti
9	3,3		8.maí	41	43	***	Þorsti
10	4,3	Jafnvægislaus	9.maí	27		40	Fleygur
*11	4,1	Jafnvægislaus	9.maí	*	*	*	Fleygur

* lambið var krufið að vori

*** slátrað í fyrri slátrun

Meðaltal	3,9			31,9		44,8
miðgildi	4,1					
Meðaltal búsins	3,9			31	37	38,7

með einkenni	4,0			28,0		41,2
án einkenna	3,9			38,3		50,7

Brekalömbin
Skoðun 11. maí 2016

Eðlileg lömb til samanburðar - helsti sjáanlegi munur eru réttari afturfætur og styrkari hreyfingar
Röð í skoðun var: 3-2-4-7-5-1-6-11-10-8-9

Lamb nr	Augu	Stendur	Framfætur	Afturfætur - hreyfing	**Aft.-eink.	Pungi á alla fætur	Skrefafjöldi	Samhæfing	Hindrunarpróf
1	í lagi	Já	Aðeins gleiðir	Stendur gleitt	2	í lagi	>5	í lagi	í lagi
2	í lagi	Já	í lagi	Aðeins stífir	1	í lagi	>5	í lagi	í lagi
3	í lagi	Já	í lagi, aðeins kiðfætt	Gleiðir, aðeins stífir	1	í lagi	>5	í lagi	í lagi
4	í lagi	Já	Aðeins gleiðir	stirðir, ekki fullar hreyfingar	1	í lagi	>5	í lagi	í lagi
5	í lagi	Já	í lagi	í lagi - stendur aðeins gleitt	2	í lagi	>5	í lagi	í lagi
6	í lagi	Já	Aðeins gleiðir	í lagi - aðeins gleiður	2	í lagi	>5	í lagi	í lagi
7	í lagi	Já	í lagi	Gleiðir, örlítið stífir	1,5	í lagi	>5	í lagi	í lagi
8	í lagi	Já	í lagi	stífir - réttir ekki úr	1	ekki alveg afturf.	>5	Tæp	í lagi
9	í lagi	Já	í lagi	í lagi	2	í lagi	>5	í lagi	í lagi
10	í lagi	Já	í lagi	réttir ekki alveg úr - kiðfættur	1	í lagi	>5	í lagi	í lagi
*11	í lagi	Já	í lagi	stífir - óstyrkir - kiðfætt	1	í lagi	>5	Tæp	í lagi

* Lambið var aflífað og krufið

** Afturfótáeinkunn: Einkunn 1=hreyfanleiki liða lítill, einkunn 2=hreyfanleiki liða eðlilegur

Lamb nr	Athugasemdir
1	Eðlilegt við fæðingu -dautt á móti. Hleypur hiklaust - mjög þéttbyggt lamb
2	Lendar síga aðeins í kyrrstöðu
3	Hnýtur aðeins á hlaupum, óstyrkt að aftan, sveiflast í beygjum
4	Óstyrkar hreyfingar
5	Stendur upprétt, afturpartur tinar aðeins á hreyfingu
6	Gleiður að aftan, stutt skref, sígur í lendum á hreyfingu. Virkar hægur, aðeins á lappalegur
7	Setur lendina aðeins niður - hausinn sígur líka á ferð
8	Erfitt að hlaupa, setur afturfætur undir sig, lyftir fótum ójafnt. Beygjuleg
9	Stjáklar aðeins og virðist riða svolítið að aftan v. Hreyfingu
10	Lélegt v. fæðingu. Stendur nokkuð sperrtur en stífur og ómarkviss í hreyfingum
*11	Lélegt við fæðingu. Datt á hlaupum, setur afturf. undir sig. Höfuð tinar talsvert

Viðauki III: Grein Brown og fl. með matskvarða um hreyfimyntur sauðfjár

A University of California author or department has made this article openly available. Thanks to the Academic Senate's Open Access Policy, a great many UC-authored scholarly publications will now be freely available on this site.

Let us know how this access is important for you. We want to hear your story!

http://escholarship.org/reader_feedback.html



Peer Reviewed

Title:

Development of a locomotor rating scale for testing motor function in sheep

Journal Issue:

Journal of Pediatric Surgery, 50(4)

Author:

[Brown, EG](#)

[Keller, BA](#)

[Pivetti, CD](#)

[Sitkin, NA](#)

[Wang, A](#)

[Farmer, DL](#)

[Bresnahan, JC](#)

Publication Date:

01-01-2015

Series:

[UC Davis Previously Published Works](#)

Permalink:

<http://escholarship.org/uc/item/5zs458hc>

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.01.002>

Local Identifier:

904308

Abstract:

© 2015 Elsevier Inc. All rights reserved. Background/Purpose Research to cure paralysis associated with myelomeningocele (MMC) is ongoing using the fetal sheep model of MMC. Despite decades of research using this model, no standardized motor function assessment exists. The purpose of this study is to develop a sensitive and reliable locomotor scale for assessing the functional status of sheep. Methods Twenty lambs were used to develop and validate the



locomotor scale. Lambs (n = 15) underwent a surgically created MMC defect at gestational age (GA) 75 days, followed by repair with various methods at GA 100. One lamb underwent a sham operation (n = 1). Normal lambs (n = 4) served as controls. All lambs were born via spontaneous vaginal delivery, and motor function was assessed for 24 hours. A locomotor rating scale was developed based on behavioral observations of lambs. Inter-rater reliability testing was performed to determine if the scale could be reliably applied by different raters. Results Observations led to the definition of 7 categories of locomotor recovery. A scoring system was developed to rank these categories. The scale captured a wide variety of neurologic outcomes. Inter-rater reliability revealed minimal variability between examiners (average standard deviation ± 0.431). The average score for all raters was within 1 point of the consensus score 100% of the time. Conclusions The sheep locomotor rating scale is capable of capturing subtle differences in neurologic function with minimal inter-rater variability. We propose a standardized rating scale for neurologic outcomes and believe this is a critical component for assessing the validity of experimental treatments to cure paralysis in MMC.

Copyright Information:

All rights reserved unless otherwise indicated. Contact the author or original publisher for any necessary permissions. eScholarship is not the copyright owner for deposited works. Learn more at http://www.escholarship.org/help_copyright.html#reuse





Development of a Locomotor Rating Scale for Testing Motor Function in Sheep



Erin G. Brown^{a,*}, Benjamin A. Keller^a, Christopher D. Pivetti^a, Nicole A. Sitkin^a, Aijun Wang^a, Diana L. Farmer^a, Jacqueline C. Bresnahan^b

^a University of California, Davis Health System, Sacramento, CA, USA

^b University of California, San Francisco, San Francisco, CA, USA

ARTICLE INFO

Key words:

Myelomeningocele
spina bifida
fetal surgery
motor function
locomotion

ABSTRACT

Background/Purpose: Research to cure paralysis associated with myelomeningocele (MMC) is ongoing using the fetal sheep model of MMC. Despite decades of research using this model, no standardized motor function assessment exists. The purpose of this study is to develop a sensitive and reliable locomotor scale for assessing the functional status of sheep.

Methods: Twenty lambs were used to develop and validate the locomotor scale. Lambs ($n = 15$) underwent a surgically created MMC defect at gestational age (GA) 75 days, followed by repair with various methods at GA 100. One lamb underwent a sham operation ($n = 1$). Normal lambs ($n = 4$) served as controls. All lambs were born via spontaneous vaginal delivery, and motor function was assessed for 24 hours. A locomotor rating scale was developed based on behavioral observations of lambs. Inter-rater reliability testing was performed to determine if the scale could be reliably applied by different raters.

Results: Observations led to the definition of 7 categories of locomotor recovery. A scoring system was developed to rank these categories. The scale captured a wide variety of neurologic outcomes. Inter-rater reliability revealed minimal variability between examiners (average standard deviation ± 0.431). The average score for all raters was within 1 point of the consensus score 100% of the time.

Conclusions: The sheep locomotor rating scale is capable of capturing subtle differences in neurologic function with minimal inter-rater variability. We propose a standardized rating scale for neurologic outcomes and believe this is a critical component for assessing the validity of experimental treatments to cure paralysis in MMC.

© 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

The 2011 NIH/NICHD Management of Myelomeningocele Study (MOMS) was the first randomized controlled clinical trial to compare prenatal and postnatal closure of the myelomeningocele (MMC) defect using skin closure repair [1]. The trial demonstrated that prenatal repair was safe and improved associated hindbrain abnormalities, such as the Chiari 2 malformation. Prenatal repair was also shown to improve lower extremity motor function in some patients; however, 57% of children treated *in utero* had no improvement in the level of neurologic function and 58% remained unable to walk independently. While this study was the first to suggest that the devastating neurologic deficits seen in MMC can be improved, the disease is far from cured.

Research to improve distal motor function in MMC by augmenting *in utero* repair with a variety of novel treatments is ongoing, and the fetal sheep model of MMC is the most commonly used large animal model. This well-established animal model has been used for decades, and although the model represents a surgically created defect, the histologic

and clinical outcomes closely resemble the deficits seen in congenital human MMC [2].

Despite worldwide acceptance of the fetal sheep model as a reliable large animal model for prenatal MMC repair, no standardized locomotor rating system exists with which to consistently analyze functional results following delivery. In order to evaluate therapies that augment *in utero* repair to improve distal motor function, a uniform scale for locomotion assessment is essential. The Basso, Beattie, Bresnahan (BBB) Locomotor Rating Scale is a well-validated and widely used scale for locomotor testing in rodent spinal cord injury models [3]; it has been successfully adapted for use in a porcine model [4]. In this study, this locomotion rating system was adapted for use in sheep as a comprehensive and reliable measure of distal motor function.

1. Methods

1.1. Subjects

Twenty lambs were used to develop and validate the locomotor scale for sheep. A MMC defect was surgically created in fetal lambs as previously described [5,6]. In brief, each ewe underwent a survival laparotomy and hysterotomy at a gestational age of approximately 75 days.

* Corresponding author at: University of California, Davis, Department of Surgery, 2315 Stockton Blvd, OP512, Sacramento, CA 95817. Tel.: +1 916 734 2724; fax: +1 916 734 5633.

E-mail address: erin.brown@ucdmc.ucdavis.edu (E.G. Brown).

LIMB MOVEMENT				LOCOMOTION					
				STANCE WITH HELP/ ASSISTANCE		STEPPING Total #	FORLIMB-HINDLIMB COORDINATION		
HINDLIMB				No	Yes	HINDLIMB	None Occasional Frequent		
Hip	Knee		Ankle	Total Score					
L	R	L	R	L	R	0	occ<50% freq>50%		
0	0	0	0	0	0			1-4	CLEARANCE TEST
S	S	S	S	S	S				
E	E	E	E	E	E				
0=none 0=0 points		S=slight S=1 point		E=extensive E=2 points		SPONTANEOUS Standing			
				No	Yes	>5	Fail		
							Pass		

Fig. 1. Locomotion Categories. The seven categories of locomotion were limb movement, stance with help, spontaneous hindlimb weight support, spontaneous standing, stepping, coordination, and hindlimb clearance.

A defect was created in the fetal lamb ($n = 15$) by removing the dorsal lamina of six lumbar vertebrae and exposing the underlying spinal cord. The dura over the exposed cord was excised. Twenty-five days later, a second survival laparotomy and hysterotomy was performed. A variety of experimental treatments were used to repair the defect, producing various gradations of motor recovery. Normal lambs ($n = 4$) without surgically created defects served as controls; one ewe, pregnant with one lamb ($n = 1$), underwent laparotomy and hysterotomy without defect creation at gestational age of 75 days to control for any possible effects of surgery on the lamb's motor function.

Ewes were allowed to carry the pregnancy to term; all lambs were delivered via spontaneous vaginal delivery. All animals surviving to term with spontaneous vaginal delivery and complete neurologic assessment were included in the analysis. Any aborted fetuses or animals euthanized prior to vaginal delivery were excluded. All animal protocols were approved by the University of California, Davis Institutional Animal Care and Use Committee, animal care was in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, and all facilities were accredited by the Association for the Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International [7].

1.2. Locomotor Testing

After birth, lambs were assessed in person at two time points by a minimum of two examiners. Open field testing was performed in the birthing pen shortly after birth. Lambs were then allowed to adjust to

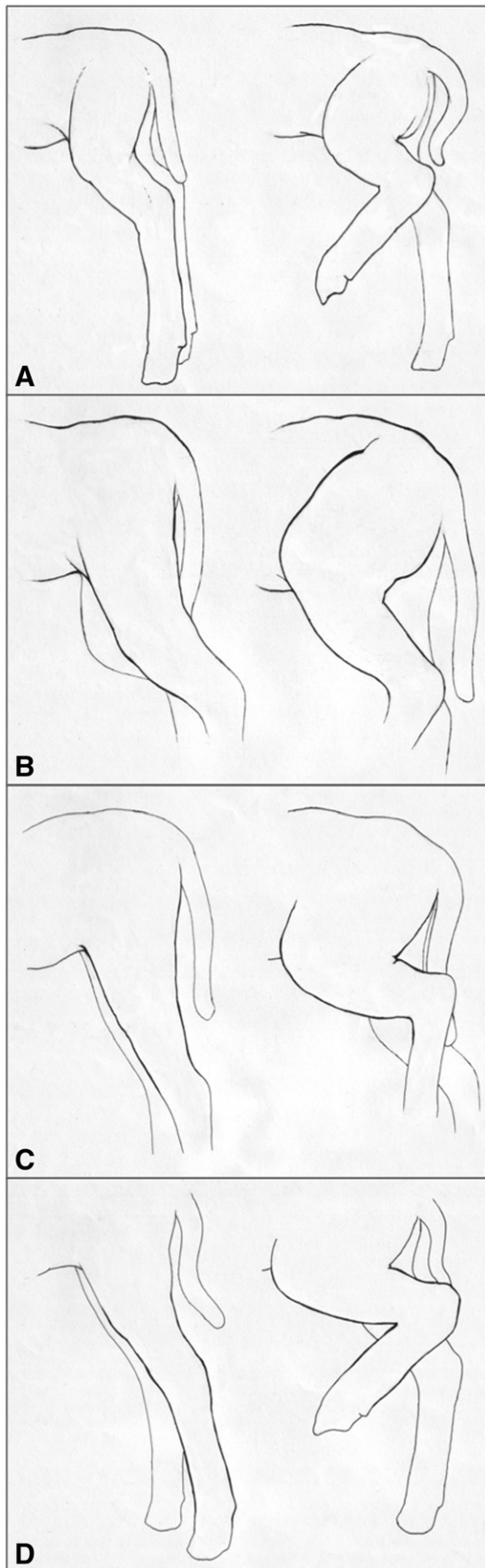
the environment for 24 hours; after this time period, locomotor testing was performed again. Lambs capable of spontaneous standing and/or ambulation were allowed to locomote without interference. If unable to stand spontaneously, lambs were first observed, then assisted to stand by lifting the lamb into standing position with all limbs in contact with the ground. Any ability to stand unassisted or ambulate after being assisted to stand was observed without interference. Lambs unable to stand even after assistance were evaluated by assessing movement in each joint of each hindlimb. All voluntary hindlimb movements were recorded; movements attributed to reflex stimulation or elicited by the examiner were excluded. Each lamb was recorded for at least 5 minutes with a video camera.

1.3. Scale Development

A preliminary checklist of motor patterns was developed from adaptations of the rodent BBB Locomotor Rating Scale [3], the porcine neurologic motor scoring system [4], and observations of locomotion in normal lambs. Motor function behaviors were added, modified, or removed after observation of all animals. Based on these observed behaviors, the sheep locomotor rating (SLR) scale was compiled. An assessment sheet was created to reflect this checklist and to facilitate accurate documentation of motor function at the time of functional assessment (Fig. 1).

SEVERE	Grade 0: complete paraplegia, no movement of any joints
	Grade 1: total of 1-3 points for joint movement
	Grade 2: total of 4-6 points for joint movement
	Grade 3: total of 7-9 points for joint movement
MODERATE	Grade 4: total of 10-12 points for joint movement
	Grade 5: capable of stance with help, ≥ 4 joints with slight movement
	Grade 6: capable of stance with help, ≥ 4 joints with extensive movement
	Grade 7: capable of spontaneous hindlimb weight support, ≥ 4 joints with slight movement
	Grade 8: capable of spontaneous hindlimb weight support, ≥ 4 joints with extensive movement
MILD	Grade 9: capable of stance with help, capable of 1-4 steps
	Grade 10: capable of stance with help, capable of ≥ 5 steps with no or occasional forelimb-hindlimb coordination
	Grade 11: capable of stance with help, capable of ≥ 5 steps with frequent forelimb-hindlimb coordination
	Grade 12: capable of standing up spontaneously on hindlimbs, capable of 0-4 steps
	Grade 13: capable of standing up spontaneously on hindlimbs, capable of ≥ 5 steps with no or occasional forelimb-hindlimb coordination
NORMAL	Grade 14: capable of standing up spontaneously on hindlimbs, capable of ≥ 5 steps with frequent forelimb-hindlimb coordination, not able to pass hindlimb clearance test
	Grade 15: capable of standing up spontaneously on hindlimbs, capable of ≥ 5 steps with frequent forelimb-hindlimb coordination, able to pass hindlimb clearance test

Fig. 2. 15-point Scoring system. A description of locomotor patterns attributed to each score ranging from complete paraplegia with no joint movement (0) to normal locomotion (15).



1.4. Scale Validation

The validity of the SLR scale was evaluated by its ability to capture a wide range of neurologic recovery. The ideal locomotor scale should be able to distinguish the full range of motor function, from complete paralysis, through individual movements around the hind-limb joints, weight support, standing, stepping, and coordination. Mild, moderate, and severe motor deficits should be able to be clearly described, as opposed to solely differentiating between ambulatory and non-ambulatory. Thus, scores should extend across the entire scale range.

The SLR scale was also tested for reliability using inter-rater reliability testing. After an initial training session reviewing the operational definitions, the behavioral categories, and subcategories to be assessed, all five raters reviewed videos for each animal. Any differences in scores were discussed and a group consensus score was reached for each animal. Next, all five reviewers, blinded to treatment and live clinical scores, independently watched 3 minute video segments of 6 animals with mild, moderate, and severe motor deficits. Each rater scored each video independently. Scores were compared for consistency, and the average score and standard deviation was calculated for each lamb video. Inter-rater reliability was measured by calculating the mean standard deviation for all scores and comparing average scores to consensus scores.

2. Results

2.1. Animal Outcomes

Only lambs surviving to term and born via spontaneous vaginal delivery ($n = 20$) were included in this analysis. The average gestational age at birth was 145.6 days (range: 133–153 days). All lambs survived for 24 hours. Immediately following delivery, newborn lambs often demonstrated weakness and lacked coordination; this improved significantly within 24 hours for lambs with mild neurologic deficits. One lamb became significantly weaker over the course of 24 hours. Twelve lambs required bottle-feeding due to an inability to nurse. One lamb sustained a tibial fracture associated with trauma during delivery that was discovered after euthanization. There were no other complications.

2.2. Scale Development

Motor function was scored using a 15-point rating system (Fig. 2). Group discussions were used to derive the final features used to describe the range of motor function exhibited by the cohort of observed animals. The scale assessed seven categories; these categories were ranked by order of clinical importance during recovery (Fig. 1). For example, extensive joint movement was scored higher than slight movement, and the ability to stand spontaneously was scored higher than standing with help. Scores were based on the best performance for each lamb. For most animals, best performance was demonstrated at the second time point, twenty-four hours after birth.

The first category assessed bilateral hindlimb movement. This category was sub-divided into assessments of movement at each joint for each limb: hip, knee, and ankle (Fig. 3). Joint movements were characterized as no movement, slight movement (defined as movement of the joint through less than half the range) or extensive (defined as movement of the joint through greater than or equal to half the range). Slight movements were awarded 1 point per joint, while extensive movements were given 2 points per joint for a maximum possible 12 points. Starting positions must be considered because a slight

Fig. 3. Lamb joint movements. Drawings of full range of motion for the lamb hindlimb (A) and open (left image) and closed (right image) position for each individual joint: hip (B), knee (C), and ankle (D) joints. Extensive movements were $\geq 50\%$ of the joint range of motion; slight movements were $< 50\%$ of the joint range of motion.

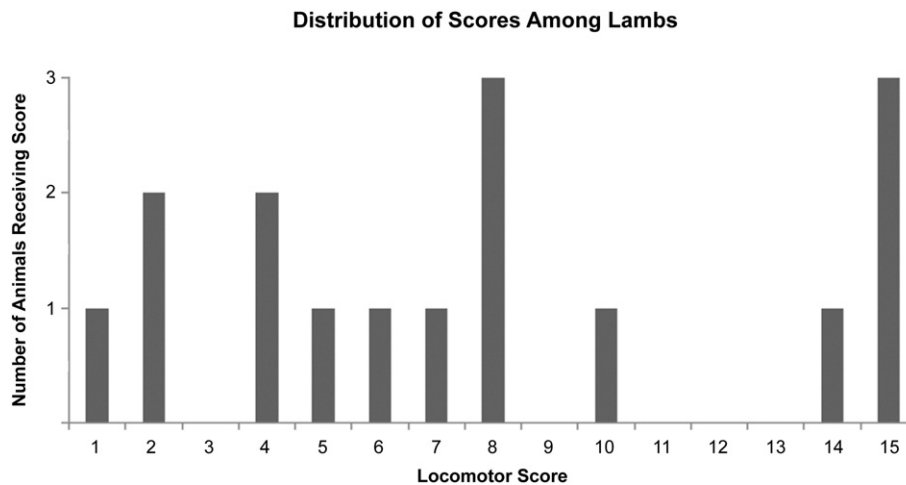


Fig. 4. Locomotion score distribution. Experimental lambs ($n = 16$) displayed an extensive range of locomotor recovery with a wide distribution of locomotion scores.

movement may result in a fully closed or opened joint if the initial position was partially bent [3].

The next behavioral categories (in order of progressive motor function) assessed the ability to stand with help, to demonstrate spontaneous hindlimb weight support, and to stand spontaneously. Standing with help was defined as the ability to stand unassisted for any length of time after initially being assisted by the experimenter. Spontaneous hindlimb weight support is defined as support of the body through the hindlimb as evidenced by the ability to lift the hips off the ground. Of note, an animal lifting its hips off the ground with the exclusive use of its forelimbs is not considered to be capable of hindlimb weight support.

Stepping, or the ability to ambulate, is the next category assessed. Lambs capable of standing (either with help or spontaneously) were evaluated for their ability to step. A step is defined by weight support, forward limb advancement, followed by re-establishment of weight support. The total number of steps taken was counted; steps do not need to be continuous to be counted. Lambs able to walk 5 or more steps were evaluated for the frequency of forelimb-hindlimb coordination and were scored as none, occasional (<50% of the time), or frequent ($\geq 50\%$ of the time). One forelimb advance for every hindlimb advance when moving at a constant speed is considered normal coordination.

Lastly, animals capable of spontaneous standing and ambulation ≥ 5 steps with frequent coordination were further discriminated by the hindlimb clearance test. To perform this test, animals were observed walking over a 4"×4" wooden bar in an open field as described by Navarro et al. [4]. Ability to walk over the bar qualifies as a pass. If the

animal is unable to clear the bar, the test is failed. Based on these observations, each lamb was scored using a 15-point rating system.

2.3. Scale Validation

Scale validity was evaluated by the ability to capture a wide range of neurologic recovery; a valid scale should utilize the entire breadth of the rating scale without clustering animals around certain scores. All normal lambs without a surgically created defect ($n = 4$) were capable of ambulation and demonstrated normal locomotion. However, in one lamb the clearance test was not performed (average clinical score of 14.75). The remaining sixteen lambs demonstrated a wide range of clinical scores ranging from 1 to 15 (Fig. 4). A score of 0–4 represented a severe motor deficit, a score of 5–9 was associated with a moderate deficit, a mild motor deficit was characterized by a score between 10 and 14, and normal locomotion was defined as a score of 15. Five lambs (31.2%) were categorized as having severe motor deficits, 6 as having moderate deficits (37.5%), and 5 as having mild or no deficits (31.2%), demonstrating a fairly even distribution of scores (Fig. 5).

The standard deviation of scores from all examiners was calculated to estimate inter-rater reliability. The mean standard deviation for all individuals was ± 0.431 , demonstrating the reliability of the scoring system among trained examiners. Furthermore, the average score for all raters was within 1 point of the consensus score 100% of the time.

3. Discussion

The MOMS trial showed exciting promise that disease outcomes in MMC can be improved with fetal intervention and ignited hope that research will be able to improve distal motor function in children born with MMC [1]. The standard large animal model used for such research is the fetal lamb model of MMC, which has been extensively characterized and shown to exhibit histologic and neurologic deficits comparable to those seen in congenital MMC in humans [2,5,6,8]. Despite decades of research using this model, a means of consistent functional assessment is lacking.

Several studies have reported performing thorough neurologic exams in the fetal sheep model, but the reported data focus on the incidence of paraplegia [9–13]. While the ultimate goal of MMC research may be to cure paralysis, the gradations of functional recovery are more complex and require more nuanced categorization than simply ambulatory versus non-ambulatory. Functional recovery should be analyzed and reported completely and consistently so that small, but important, improvements in distal neurologic function are not overlooked. Furthermore, the grading scale should be uniform in order to facilitate generalizability and data interpretation. This study proposes

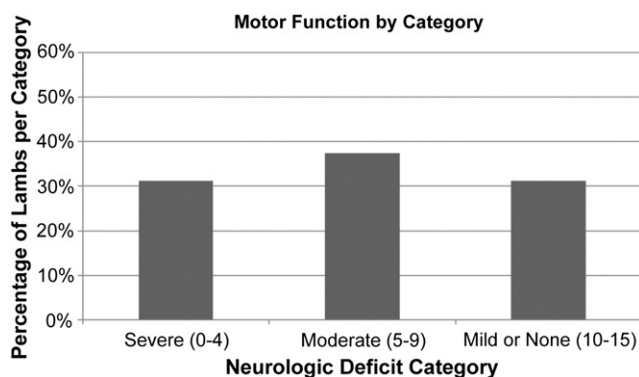


Fig. 5. Distribution of motor function deficit severity. Scores were classified as mild, moderate, or severe neurologic deficit. Five lambs (31.2%) were categorized as severe motor deficits, 6 as moderate (37.5%), and 5 as mild or no deficit (31.2%) for an even distribution of scores.

a standardized system for locomotor scoring for this disease model that is capable of capturing subtle differences in distal neurologic function.

The importance of a standardized, complete neurologic assessment is undeniable. Participants in the MOMS trial were evaluated using two standard systems for assessment of neurologic function- the Bayley and Peabody motor scales [1]. These scales facilitated the discovery that children repaired *in utero* were more likely to exhibit a level of function two or more levels higher than expected given the anatomy of their defect, were more likely to be able to walk without assistance, and had better parent-reported mobility. While the majority of these children were unable to ambulate, their neurologic improvements were still significant. Even small improvements in motor outcome may drastically reduce morbidity for children with MMC.

The rating scale described here provides a comprehensive analysis of motor function for lambs. The scale is reliable, accurate, capable of capturing a wide range of neurologic outcomes, and able to distinguish subtle differences among lambs. Furthermore, the entire assessment can be performed in a matter of minutes. In this study, no animals with scores of 11–13 were observed. While this is a large group for a study using large animals, the number may be too small to observe all scores. Additionally, it is possible that improvements in treatment efficacy will increase the number of animals in this mild deficit range.

Prior research in the model has demonstrated various degrees of histologic improvement with different experimental treatments [2,14]. While spinal cord preservation is an important component of disease treatment, the ultimate goal is improved neurologic function regardless of the appearance of the spinal cord. For this reason, motor outcome was the major focus of this study. An area of future investigation will be to correlate histologic appearance with functional outcomes.

In conclusion, this study has further characterized the established fetal sheep model of MMC by developing a reliable clinical assessment tool for distal motor function. The SLR scale can capture subtle differences in locomotor function and has minimal inter-rater variability. The neurologic deficits seen in the lambs in this study are similar to those previously described; however, the SLR scale provides a more complete assessment of locomotor function. A complete, standardized grading system for neurologic outcomes in the fetal sheep model is

not only feasible (as demonstrated here), but is critical to advancing research toward the ultimate goal of curing paralysis in MMC.

Acknowledgments

We would like to thank the University of California, Davis Surgical Bioengineering Lab, in particular, Jason Compton and Trent You, for their contributions to this study. We have no disclosures.

References

- [1] Adzick NS, T.E., Spong CY, Brock JW, et al. A Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele. *NEJM* 2011;364(11):993–1004.
- [2] Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, et al. In utero surgery rescues neurologic function at birth in sheep with spina bifida. *Nat Med* 1995;1(4):342–7.
- [3] Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. *J Neurotrauma* 1995;12(1):1–21.
- [4] Navarro R, Juhas S, Keshavarzi S, et al. Chronic spinal compression model in minipigs: a systematic behavioral, qualitative, and quantitative neuropathological study. *J Neurotrauma* 2012;29(3):499–513.
- [5] Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, et al. Creation of Myelomeningocele In Utero: A Model of Functional Damage From Spinal Cord Exposure in Fetal Sheep. *JPS* 1995;30(7):1028–33.
- [6] von Koch CS, Compagnone N, Hirose S, et al. Myelomeningocele: characterization of a surgically induced sheep model and its central nervous system similarities and differences to the human disease. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(4):1456–62.
- [7] Institute of Laboratory Animal Resources. Guide for the care and use of Laboratory Animals; 1996 1–124.
- [8] Meuli M, Meuli-Simmen C, Yingling CD, et al. In Utero Repair of Experimental Myelomeningocele Saves Neurologic Function at Birth. *JPS* 1996;31(3):397–402.
- [9] Amouee Am, Memarzadeh M, Ashrafi M, et al. The effects of amniotic fluid on the histopathologic changes of exposed spinal cord in fetal sheep. *Arch Iran Med* 2009;12(1):35–40.
- [10] Eggink AJ, Roelofs LA, Feitz WF, et al. Delayed intrauterine repair of an experimental spina bifida with a collagen biomatrix. *Pediatr Neurosurg* 2008;44(1):29–35.
- [11] Eggink AJ, Roelofs LA, Feitz WF, et al. In utero repair of an experimental neural tube defect in a chronic sheep model using biomatrices. *Fetal Diagn Ther* 2005;20(5):335–40.
- [12] Fauza DO, Jennings RW, Teng YD, et al. Neural stem cell delivery to the spinal cord in an ovine model of fetal surgery for spina bifida. *Surgery* 2008;144(3):367–73.
- [13] Fontecha CG, Peiro JL, Aguirre M, et al. Inert patch with bioadhesive for gentle fetal surgery of myelomeningocele in a sheep model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;146(2):174–9.
- [14] Brown EG, Saadai P, Pivetti CD, et al. In utero repair of myelomeningocele with autologous amniotic membrane in the fetal lamb model. *J Pediatr Surg* 2014;49(1):133–8.

Viðauki IV: Krufningarskýrsla frá Keldum vegna lambs nr. 11

Svar við rannsóknarbeiðni

Sendandi: Landbúnaðarháskólinn Hvanneyri
 (Tengiliður) Charlotta Oddsdóttir
 Heimilisfang: Hvanneyri
 Póstfang: 311 Borgarnes
Eigandi: Landbúnaðarháskólinn Hvanneyri
 (Tengiliður) Charlotta Oddsdóttir
 Heimilisfang: Hvanneyri
 Póstfang: 311 Borgarnes
Númer Keldna: 2016050025
 Önnur númer: P 16-196. Lamb nr. 11/22B5. Verkefni: Breki 8783.
 Dagsetning sýnatöku: 13.5.2016
 Dagsetning móttöku: 13.5.2016
 Dýrategund: Sauðfé
 Tegund sýnis: Hræ
 Fjöldi sýna: 1
 Hvernig sýni: Verkefni
 Samsetning safnsýnis:

Rannsókn	Fjöldi Niðurstöður	Athugasemdir
Krufning - sauðfé, lömb	1 Meinafræði - Engar öruggar breytingar	-

Mótttekið lifandi lamb sem var aflífað rétt fyrir krufningu. Hvít, hyrnd gimbur sem vóg 4750g. Sent til rannsóknar vegna taugaeinkenna. Grunur um arfgengan taugsjúkdóm (Familial episodic ataxia). Engar stórsæjar breytingar sáust við krufningu. Vefjaskoðun á heila og mænu sýndu engar breytingar. Niðurstaða: Engar öruggar breytingar.

Afrit:

Keldum, 18.10.2016
 Einar Jörundsson

Viðauki V: Krufningarskýrsla frá Keldum vegna hrúts frá
Gauksstöðum

Svar við rannsóknarbeiðni

Sendandi: (Tengiliður)	Keldur - Ýmislegt
Heimilisfang:	Keldum
Póstfang:	
Eigandi: (Tengiliður)	Keldur - Ýmislegt
Heimilisfang:	Keldum
Póstfang:	
Númer Keldna:	2016100037
Önnur númer:	P 16-406. Gauksstaðir
Dagsetning sýnatöku:	
Dagsetning móttöku:	13.10.2016
Dýrategund:	Sauðfé
Tegund sýnis:	Hræ
Fjöldi sýna:	1
Hvernig sýni:	Sjúkdómsgreining
Samsetning safnsýnis:	

Rannsókn	Fjöldi	Niðurstöður	Athugasemdir
Krufning - sauðfé, lömb	1	Meinafræði - Heila- og mænukvilli (encephalomyelopathy)	Lifandi lamb - Taugaeinkenni
Blóðmeinafræði	1	-	-

Mótttekið lifandi lamb, eyrnamerki 20S11/253, sem var með taugaeinkenni (sjá myndband), m.a. framfætur sem létu undan þannig að lambið datt niður á framhné þegar það var rekið áfram. Lambið var aflífað og krufið stuttu síðar. Lambið var í góðum holdum en fremur vöðvarýrt. Blæðing var undir bandvefsreifum og í vöðvum hryggglægt á lend og hliðlægt út á vinstra læri. Engar sérstakar breytingar voru í liðamótum eða í innri líffærum. Vefjaskoðun: Í hjarta voru einstaka, örlítill bólugsvæði í vöðva með íferð af hnattkyrningum; í einu bólugsvæði voru einstaka rauðkyrningar. Mjög væg hrörnun í vöðvafrumum var samfara þessum bólugsvæðum. Einstaka holdmæru án viðbragða voru í vöðvafrumum. Í þind voru

svipaðar breytingar og í hjarta, m.a. 2 holdmætur. Í öðrum vöðvum (rassvöðvi, axlarvöðvi, „upphandleggsvöðvi“ og „strekki“ á framfæti) voru einstaka holdmætur án viðbragðsbreytinga. Einstaka lítil vöðvabúnt voru með rýrum vöðvafrumum og stundum áberandi „satelite“ frumum“ („small group atrophy of muscle fibres“). Blönduð bólga var í kringum eina hrörnaða vöðvafrumu og merki um endurnýjum (regeneration) í axlarvöðvanum. Í heila voru einstaka stórar taugafrumum með hrörnun (chromatolysis) kviðlægt í miðheila (medulla) og eitt lítið bólgusvæði (glial nodule). Í mænu voru bóllumyndanir í hvíta hlutanum og einstaka hrörnaðar taugafrumum (chromatolysis); breytingar voru mjög vægar í fremri hluta mænu en urðu meira áberandi aftar, einkum við Th13 og L2. Í lunga var meðalbráð bólga í tengslum við lungnaorma. Í nýra voru einstaka lítil langvinn bólgusvæði í merg og væg útfelling af ljósbláleitu, hringla efni =? Í lifur var miðlungs bólga í lifrarþrennum með íferð af stórum hnattkyrningum (blasts?) og örfáum rauðkyrningum. Lifrarfrumur voru oft með kornótt eða einsleitt, bleikt umfrymi (ground glass appearance) – bendir til aukningar í sléttu frymisneti (smooth endoplasmic reticulum; lyf (m.a. phenobarbital) eða önnur efni sem valda fleiðslu (induction of) cytochrome P 450 ensími. Í öðrum skjaldkirtlinum var rás klædd fleirilaga flöguþekju (restar af „thyroglossal duct“?); tilfallandi breyting. Engar sérstakar breytingar voru í týmus, milta eða eitlum (popliteal, renalis og bronchialis), en í eitlum voru stórir eitlingar og í ln. bronchialis var nokkur fjöldi af átfrumum og rauðkyrningum í stökkum, og einstaka „Russel bodies“.

Blódmælingar sýndu mjög væga hækkun í hemoglobini og hematokrit (vægur þurrkur/stress?). Væg hækkun var í fjölda hlutleysiskyrninga (stress?) og nokkur lækkun í fjölda eítillfruma (orsök?), en heildarfjöldi hvíttra blóðkorna var innan eðlilegra marka. Niðurstaða: Væg tauga- og taugaslíðurshrörnun í mænu, orsök ókunn Staðbundið bólgusvæði í heila, orsök ókunn Væg vöðvahrörnun og vöðvarýrnun; hugsanlega „innervation atrophy“ Mjög væg hjartavöðvabólga, orsök ókunn Væg lifrabólga; orsök ókunn Lungnaormasýking

Afrit:

Keldum, 22.12.2016

Ólöf Guðrún Sigurðardóttir

Viðauki VI: Ættartölur Gauksstaðahrúta með taugaeinkenni

10/13/2016

Ættartré - 1458831 - Gauksstöðum | 1 - Gaukur ehf. - 2016

2015

♂ L0253

https://fjarvis.is/theanimal/11753644#_tree

Lömb með tungaþreanni
knúfn á keldum.

Fluttur til keldna 13/10'16

Ef grípur er staðsettur annars staðar en á fæðingarbúi birtist fæðingarbú á undan og bú sem grípur er staðsettur á eftir

Gauksstöðir 1

09-805 | Ríó
Gauksstöðir 1

06-060 | Skallur
Gauksstöðir 1

00-368 | Tólv
Gauksstöðir 1

00-058 | Bjartur
Gauksstöðir 1

06-549 | Röð
Gauksstöðir 1

10-897 | Þressa
Gauksstöðir 1

07-887
Gauksstöðir 1

02-929 | Týr
Sæðingastöð

00-368 | Tólv
Gauksstöðir 1

00-058 | Bjartur
Gauksstöðir 1

07-887
Gauksstöðir 1

02-929 | Týr
Sæðingastöð

00-368 | Tólv
Gauksstöðir 1

00-058 | Bjartur
Gauksstöðir 1

07-887
Gauksstöðir 1

02-929 | Týr
Sæðingastöð

00-368 | Tólv
Gauksstöðir 1

00-058 | Bjartur
Gauksstöðir 1

07-887
Gauksstöðir 1

02-929 | Týr
Sæðingastöð

00-368 | Tólv
Gauksstöðir 1

00-058 | Bjartur
Gauksstöðir 1

07-887
Gauksstöðir 1

02-929 | Týr
Sæðingastöð

00-368 | Tólv
Gauksstöðir 1

00-058 | Bjartur
Gauksstöðir 1

07-887
Gauksstöðir 1

02-929 | Týr
Sæðingastöð

00-368 | Tólv
Gauksstöðir 1

00-058 | Bjartur
Gauksstöðir 1

07-887
Gauksstöðir 1

02-929 | Týr
Sæðingastöð

00-368 | Tólv
Gauksstöðir 1

00-058 | Bjartur
Gauksstöðir 1

07-887
Gauksstöðir 1

02-929 | Týr
Sæðingastöð

00-368 | Tólv
Gauksstöðir 1

00-058 | Bjartur
Gauksstöðir 1

07-887
Gauksstöðir 1

02-929 | Týr
Sæðingastöð

00-368 | Tólv
Gauksstöðir 1

00-058 | Bjartur
Gauksstöðir 1

07-887
Gauksstöðir 1

02-929 | Týr
Sæðingastöð

00-368 | Tólv
Gauksstöðir 1

00-058 | Bjartur
Gauksstöðir 1

07-887
Gauksstöðir 1

02-929 | Týr
Sæðingastöð

00-368 | Tólv
Gauksstöðir 1

00-058 | Bjartur
Gauksstöðir 1

07-887
Gauksstöðir 1

02-929 | Týr
Sæðingastöð

00-368 | Tólv
Gauksstöðir 1

00-058 | Bjartur
Gauksstöðir 1

07-887
Gauksstöðir 1

02-929 | Týr
Sæðingastöð

00-368 | Tólv
Gauksstöðir 1

00-058 | Bjartur
Gauksstöðir 1

07-887
Gauksstöðir 1

02-929 | Týr
Sæðingastöð

00-368 | Tólv
Gauksstöðir 1

00-058 | Bjartur
Gauksstöðir 1

07-887
Gauksstöðir 1

02-929 | Týr
Sæðingastöð

00-368 | Tólv
Gauksstöðir 1

00-058 | Bjartur
Gauksstöðir 1

07-887
Gauksstöðir 1

02-929 | Týr
Sæðingastöð

00-368 | Tólv
Gauksstöðir 1

00-058 | Bjartur
Gauksstöðir 1

07-887
Gauksstöðir 1

02-929 | Týr
Sæðingastöð

00-368 | Tólv
Gauksstöðir 1

00-058 | Bjartur
Gauksstöðir 1

07-887
Gauksstöðir 1

02-929 | Týr
Sæðingastöð

00-368 | Tólv
Gauksstöðir 1

00-058 | Bjartur
Gauksstöðir 1

07-887
Gauksstöðir 1

02-929 | Týr
Sæðingastöð

00-368 | Tólv
Gauksstöðir 1

00-058 | Bjartur
Gauksstöðir 1

07-887
Gauksstöðir 1

02-929 | Týr
Sæðingastöð

00-368 | Tólv
Gauksstöðir 1

00-058 | Bjartur
Gauksstöðir 1

07-887
Gauksstöðir 1

02-929 | Týr
Sæðingastöð

00-368 | Tólv
Gauksstöðir 1

00-058 | Bjartur
Gauksstöðir 1

06-297 | Alld
Ytri-Stögar

06-505 | Rjúpa
Ytri-Stögar

07-205 | Vidur
HeiðarGrund

04-460
Heiðar

04-990 | Jón Páll
Sæðingastöð

05-551 | Viggja
Gauksstöðir 1

03-066 | Eir
Gauksstöðir 1

06-883 | Ferja
Gauksstöðir 1

00-880 | Leik
Sæðingastöð

00-250
Preiðstær

97-051 | Dollur
Fjarflog

97-025 | Ferja
Gauksstöðir 1

97-051 | Dollur
Fjarflog

97-089 | Drós
Gauksstöðir 1

All 00-868

99-976

Lokur 97-843

Klettur 98-655

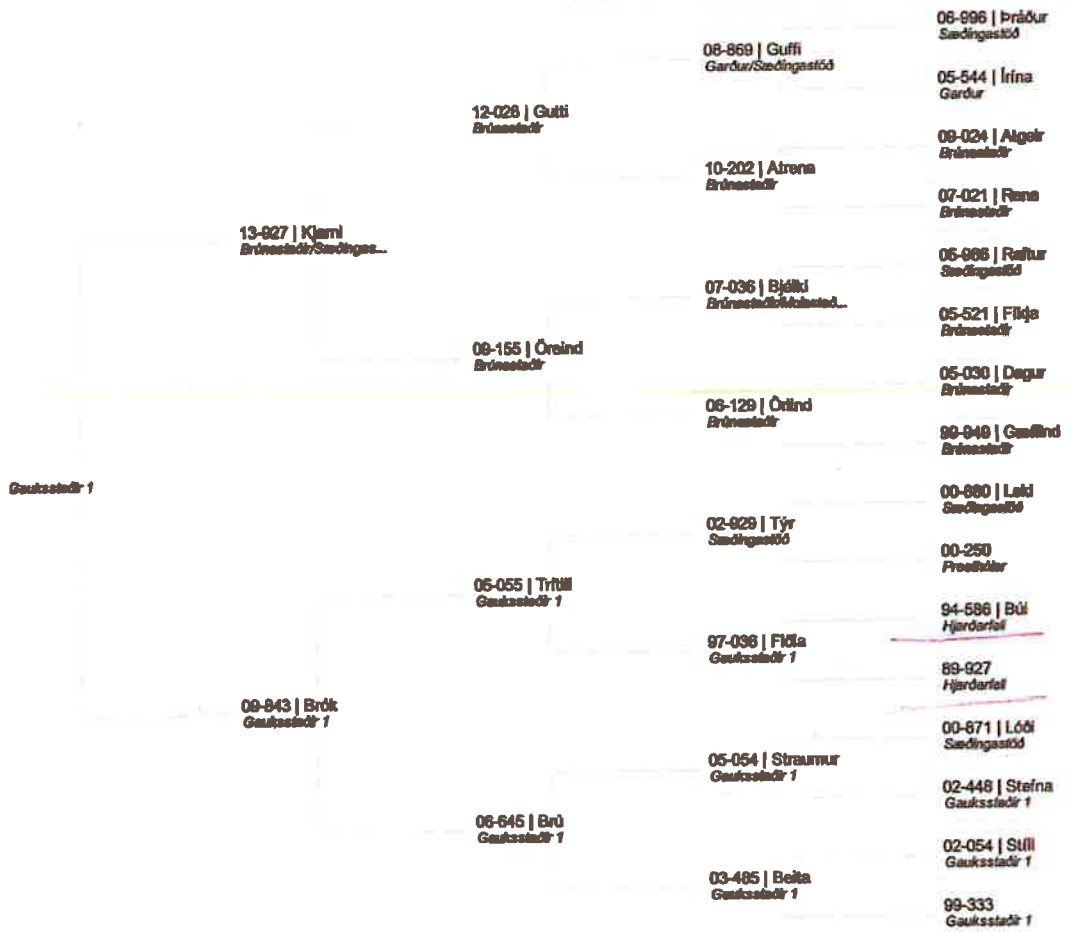
Galsi
93-963

2015

♂ L0048

Laumbráttur í sept 2015

Ef gripur er staðsettur annars staðar en á fæðingarbúi birtist fæðingarbú á undan og bú sem gripur er staðsettur á eftir



10/13/2016

https://fjarvis.is/theanimal/11261324#_tree

Attartré - 1458831 - [Gauksstöðum | 1 - Gaukur ehf.](#) - 2016

2015

Sendur til koldna í sept 2015. hófst þar og laufinn

♂ L0487

Ef gripur er staðsettur annars staðar en á fæðingarbú birtist fæðingarbú á undan og bú sem gripur er staðsettur á elfur

13-063 | Ævar
Gauksstöð 1

08-058 | Viggil
Gauksstöð 1

10-897 | Þressa
Gauksstöð 1

07-887
Gauksstöð 1

Gauksstöð 1

06-807 | Þóki
Sæðingastöð

09-065 | Þutill
Gauksstöð 1

04-512 | Röt
Gauksstöð 1

13-125 | Alma
Gauksstöð 1

05-054 | Straumur
Gauksstöð 1

06-645 | Brú
Gauksstöð 1

03-485 | Beita
Gauksstöð 1

04-480
Hekur

04-890 | Jón Páll
Sæðingastöð

Hofstöðum

05-551 | Vigga
Gauksstöð 1

03-066 | Elr
Gauksstöð 1

05-583 | Fenja
Gauksstöð 1

04-086 | Ári
Bergstöð

03-341
Bergstöð

03-065 | Snodas
Gauksstöð 1

02-456 | Rotta
Gauksstöð 1

00-871 | Lóki
Sæðingastöð

02-448 | Stefna
Gauksstöð 1

02-054 | Stú
Gauksstöð 1

99-333
Gauksstöð 1

10/13/2016

https://fjarvis.is/theanimal/11146213#_tree

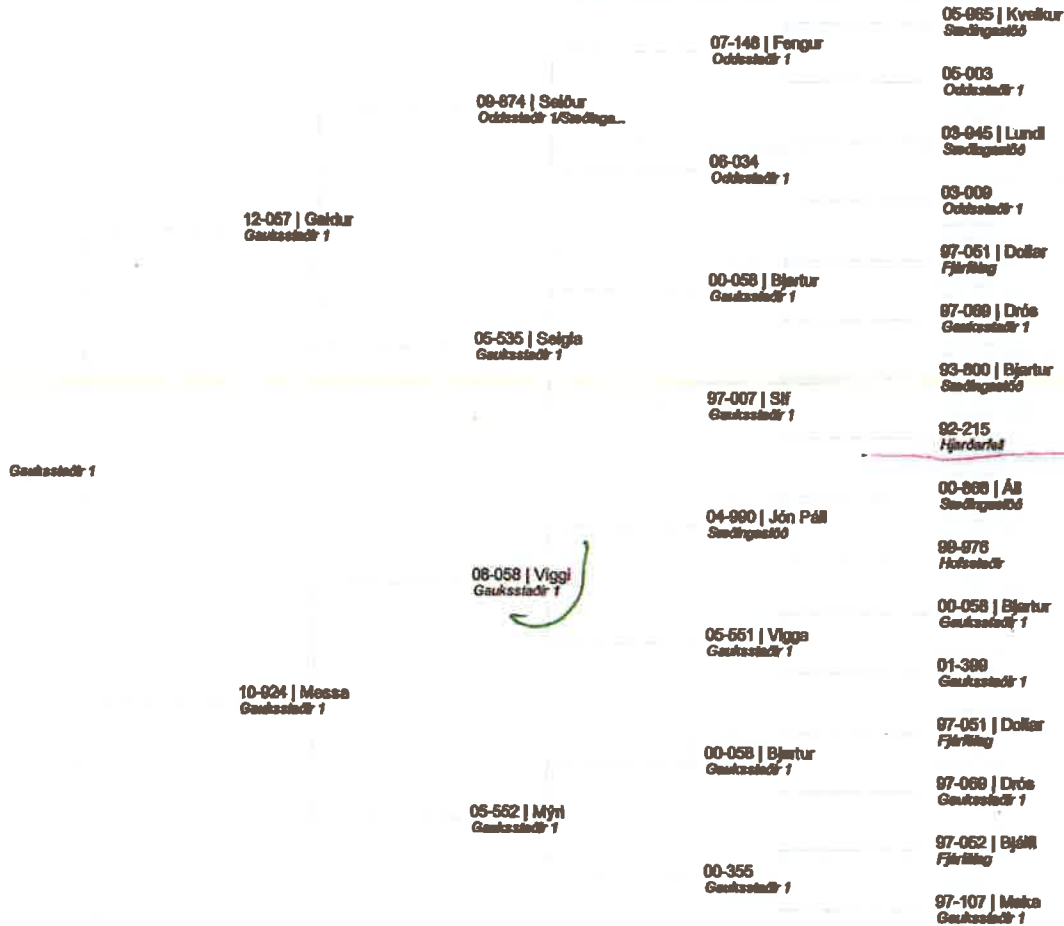
Ættartré - 1458831 - [Gauksstöðum | 1 - Gaukur ehf](#) - 2016 *á júní 2015*

2015

♂ L0107

Lögjafrjá Annemíe dýralækni send í konunginu á Keldur

↳ Ef gripur er staðsettur annars staðar en á fæðingarbú birtist fæðingarbú á undan og bú sem gripur er staðsettur á eftir



Viðauki VII: Krufningarskýrsla frá Keldum vegna hrúts frá Djúpadal

Svar við rannsóknarbeiðni

Sendandi: Keldur/Verkefni

(Tengiliður)

Heimilisfang:

Póstfang:

Eigandi: Keldur/Verkefni

(Tengiliður)

Heimilisfang:

Póstfang:

Númer Keldna: 2015100028

Önnur númer: P 15-384. B 20/15 Leifur Samúelsson, Djúpadal, 380
Reykholahreppi

Dagsetning

sýnatöku:

Dagsetning móttöku: 14.10.2015

Dýrategund: Sauðfé

Tegund sýnis: Hræ

Fjöldi sýna: 1

Hvernig sýni: Sjúkdómsgreining

Samsetning

safnsýnis:

Rannsókn	Fjöldi	Niðurstöður	Athugasemdir
Krufning - sauðfé, lömb	1	Meinafræði - Vöðvabólga	-
Blóðmeinafræði	1	Blóðmeinafræði - sjá töflu í viðhengi	-

Mótttekið lamb, heimalning, sem hafði sýnt sterk taugaeinkenni við fæðingu (átti erfitt með að standa, stífnaði og datt um koll við áreiti). Einkennin höfðu smá saman lagast og þegar lambið kom að Keldum voru einkennin að mestu horfin; lítills háttar skjálfti á höfði og afturenda kom í ljós eftir mikið áreiti (sjá myndaupptöku). Lambið var aflífða með sprautu í æð þann 14. október og krufið strax á eftir. Fyrir aflífun var tekin blóðprufa og mænuvökvi. Blóðmælingar voru framkvæmdar á blóðsýninu, buffycoat hirt og DNA einangrað og fryst.

Mænuvökva og sermi voru einnig fryst. Lambið var með lambamerki nr. 47AB/172, var í miðlungs holdum og vó 26.5 kg. Fremur lítil fita var í kviðarholi en eðlileg fita var í kringum kransæðar. Í aftari lungnablöðum voru einstaka 1-2 mm stórir hnúðar undir lungnahimnu. Í vöðva í hægra hjartahólfi, upp við hjartaloku, var eitt lítið ljóst svæði um 1 mm í þvermál. Eiltar undir lend (sublumbar) og í garnahengi voru fremur stórir, sérstaklega aftasti ásgarnareitillinn. Ekki voru greinilegar breytingar í heila þó að litli heili væri hugsanlega minni á hliðum og fellingar í stóra heila hryggglægt heldur flatar. Tekin voru sýni úr helstu líffærum í vefjaskoðun; einnig barki (viðmiðunarsýni), heiladingull, skjaldkirtill, nýrnahetta, vöðvasýni (M. quadriceps vastus med. og M. biceps), eitlar (garnahengi og upp við nýrnahettu), heili (11 sneiðar) og mæna (6 sneiðar). Blóðmeinafræði: Nokkur eðlileg blóðmynd; væg aukning í hlutleysiskyringum (stafir) og einkjörnungum (monocytes). Vefjaskoðun: Í litla heila virtist vera nokkuð brottfall af og hrörnun í sumum perutaugafrumum (purkinje cells) en önnur lög í litla heila virtust eðlileg og engin viðbrögð sáust. Í mænu voru vægar blæðingar (eftir mænustungu) og hrörnunarbreyting var í einni stórri taugafrumu. Í hjartavöðva og í rákóttum vöðva, einkum M. biceps, var fjölhreiðra blönduð bólga með íferð af eitilfrumum, átfrumum og rauðkyrningum. Einnig einstaka bólgusvæði í hjartahimnu og eitt stórt bólgusvæði í hjartaþeli í tengslum við hjartaleiðslufrumur (purkinje cells); á þessu svæði var einnig steinefnaútfelling og einstaka stórar, fjölkjarna frumur (syncytia?). Einstaka holdmætur voru í vöðvunum en án bólguviðbragða. Lungun voru samfallin, með meðalstórar eitilfrumuþyrpingar í kringum æðar og berkjunga. Væg íferð var af eitilfrumum og rauðkyrningum í lungnablöðruveggjum og einstaka rykætur í lungnablöðrum. Mikil þykkun var í sléttum vöðvum. Í nýra var vægur þroti í þekjufrumum í nýrahnöðrahyllkjum. Einstaka mjög litlar þyrpingar af eitilfrumum voru í nýrunum. Í mjögörn og risitilloku var miðlungs bólga með miklum fjölda af rauðkyrninum. Einstaka hníslar voru í slímhúðinni. Í ristilloku var einnig ofvöxtur af kirtlum (hyperplasia). Eitlar voru virkjaðir og með mikinn fjölda af rauðkyrningum. Í milta voru meðalstórir eitlingar og yst í þeim voru kyningar meðal eitilfruma. Í einum eitling var stór þyrpingar af kyrningum (rauðkyrningum?). Engar sérstakar breytingar voru í skjaldkirtli, nýrnahettu eða í heiladingli. Lítil blóðmyndun var í beinmerg utan örfárra rauðkyrninga. Niðurstaða: Hrörnun í litla heila? (cerebellar abiotrophy?); sjúkdómseinkennin voru þó ekki framsækin (progressive) Hjartavöðva og vöðvabólga með rauðkyrningum (mixed, eosinophilic myocarditis & myositis) Væg garnabólga; hugsanleg hníslasótt/önnur sníkjudýrasýking) Væg millivefslunganbólga (eftir lungnaorma?)

Afrit:

Keldum, 6.4.2016
Ólöf Guðrún Sigurðardóttir