

**HELSINGIN YLIOPISTO**

**ELÄINLÄÄKETIETEELLINEN TIEDEKUNTA**

Lisensiaatin tutkielma

**CHIARI-TYYPPINEN EPÄMUODOSTUMA JA SYRINGOMYELIA  
ESIINTYMINEN MUILLA RODUILLA KUIN CAVALIER  
KINGCHARLESINSPANIELILLA**

Johanna Forsgård

Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto

Kirurgian oppiaine

2015



Tiedekunta - Fakultet - Faculty		Osasto - Avdelning - Department	
Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare - Author			
Johanna Anniina Forsgård			
Työn nimi - Arbetets titel - Title			
Chiari-tyyppinen epämuodostuma ja syringomyelia - esiintyminen muilla roduilla kuin cavalier kingcharlesinspanielilla			
Oppiaine - Läroämne - Subject			
Kirurgian oppiaine			
Työn laji - Arbetets art - Level	Aika - Datum - Month and year	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages	
Lisensiaatin tutkielma	Maaliskuu 2015	51	
Tiivistelmä - Referat - Abstract			
<p>Chiari-tyyppinen epämuodostuma on etenkin cavalier kingcharlesinspanielilla esiintyvä kallon ja aivojen epämuodostuma, jossa kallon takakuopan koon ja sen sisältämän aivokudoksen määrän välinen epäsuhta saa aikaan pikkuaivojen ja aivorungon ahtautumisen takakuopassa ja tyräytymisen ulos niska-aukosta. Syytä sairaudelle ei vielä täysin tiedetä. Chiari-tyyppisen epämuodostuman on ajateltu aiheutuvan kallon ja aivojen kehityksen häiriöistä yksilönkehityksen aikana. Selitystä epämuodostuman syntymiselle on haettu muun muassa epänormaalien suurista aivoista ja pienestä takakuopasta, brakykefaalisesta eli lyhyestä kallonmuodosta johtuvasta kallon pohjan lyhenemisestä sekä epänormaalista takaraivonluun kehityksestä. Koirien Chiari-tyyppinen epämuodostuma vastaa ihmisten Chiari I -epämuodostumaa ja siksi siitä käytetään vastaavaa nimeä.</p> <p>Etenkin cavalier kingcharlesinspanieleilla Chiari-tyyppisen epämuodostuman kanssa esiintyy usein selkäytimen ontelotautia eli syringomyeliaa, jossa selkäytimen syntyä nesteentäyteisiä onteloita. Ontelot syntyvät yleensä selkäytimen keskuskanavan yhteyteen ja laajetessaan vahingoittavat selkäydintä. Myöskään syringomyelian patofysiologian mekanismeja ei vielä tiedetä, mutta sen arvellaan liittyvän aivoselkäydinnesteen kierron häiriöihin. Chiari-tyyppinen epämuodostuma näyttää olevan tärkeä syringomyelialle altistava tekijä, joskaan tämänhetkisten tutkimusten valossa pikkuaivojen tyräytymisen aste ei vaikuta syringomyelian kehittymisen riskiin. Tämän hetkisten tutkimusten valossa Chiari-tyyppisen epämuodostuman aste ei näyttäisi vaikuttavan syringomyelian syntyyn.</p> <p>Cavalier kingcharlesinspanielilla Chiari-tyyppisen epämuodostuman ja syringomyelian on todettu olevan perinnöllistä. Rodussa Chiari-tyyppisen epämuodostuman esiintyvyys on lähes 100 %. Syringomyelian esiintyvyydeksi on arvioitu oireettomilla koirilla noin 46 % ja yli 6-vuotiailla jopa 70 %. Sairautta on todettu yleisesti myös griffon bruxellois-rodulla. Myös muilla roduilla kuten yorkshirenterrierillä, kääpiövillakoiralla, chihuahualla, mopsilla ja ranskanbulldoggilla sairautta on raportoitu satunnaisesti. Tutkimuksia sairauden esiintyvyydestä muilla kuin cavalier kingcharlesinspanielilla ja griffon bruxellois-rodulla ei kuitenkaan ole juuri tehty.</p> <p>Tutkimukseni tavoitteena oli kartoittaa, kuinka paljon muilla roduilla kuin cavalier kingcharlesinspanieleilla Helsingin yliopiston Yliopistollisessa eläinsairaalassa otetuissa koirien pään magneettikuivissa esiintyi Chiari-tyyppistä epämuodostumaa ja syringomyeliaa. Lisäksi tarkoituksena oli kerätä tämänhetkinen tietämys sairauden patofysiologiasta, oireista, diagnosoinnista, hoidosta, perinnöllisyydestä ja jalostuksesta.</p> <p>Tuloksieni perusteella Chiari-tyyppistä epämuodostumaa näyttäisi esiintyvän kohtalaisen yleisesti myös muilla roduilla, riippumatta koosta tai kallon muodosta. Syringomyeliaa puolestaan oli havaittavissa huomattavasti vähemmän. Näyttäisi siis siltä, että syringomyelia ei aina liity Chiari-tyyppiseen epämuodostumaan, vaan mahdollisesti muitakin tekijöitä vaaditaan. Tulokset kyseenalaistavat myös tutkimukset, joissa kontrolliryhmänä on käytetty ranskanbulldoggeja ja labradorinnoutajia, sillä myös näiltä roduilla löydettiin Chiari-tyyppistä epämuodostumaa. Sairauden patofysiologian selvittämiseksi vaaditaan siis vielä uusia tutkimuksia, joissa kontrolliryhmät on valittu huolellisesti.</p>			
Avainsanat - Nyckelord - Keywords			
Chiari-tyyppinen epämuodostuma, syringomyelia, cavalier kingcharlesinspanieli			
Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where deposited			
Eläinlääke- ja elintarviketieteiden talon (EE-talo) Oppimiskeskus			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) - Instruktor och ledare - Director and Supervisor(s)			
Professori Outi Vapaavuori, kliininen opettaja Tarja Pääkkönen			

# Sisällysluettelo

Tiivistelmä

<b>1 Johdanto</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Kirjallisuuskatsaus</b> .....	<b>3</b>
2.1 Keskushermoston normaalianatomia .....	3
2.2 Määritelmät lyhyesti .....	5
2.3 Chiari-epämuodostumat ihmisellä .....	5
2.4 Esiintyminen koirilla .....	6
2.5 Patofysiologia .....	7
2.5.1 Chiari-tyyppinen epämuodostuma .....	7
2.5.2 Syringomyelia .....	11
2.5.3 Muutosten eteneminen .....	17
2.6 Oireet .....	17
2.6.1 Kivun fysiologia ja hermoperäinen kipu .....	17
2.6.2 Tyypilliset oireet ja niiden synty .....	18
2.6.3 Oireiden alkaminen .....	20
2.7 Diagnosointi .....	20
2.7.1 Magneettikuvaus .....	20
2.7.2 Muut kuvantamisen menetelmät .....	22
2.8 Hoito .....	23
2.8.1 Konservatiivinen hoito .....	23
2.8.2 Kirurginen hoito .....	25
2.9 Ennuste .....	27
2.10 Perinnöllisyys .....	27
2.11 Jalostus .....	28
2.11.1 Seulontatutkimukset .....	29
2.11.2 Jalostusohjeet .....	31
<b>3 Tutkimuksellinen osa</b> .....	<b>34</b>
3.1 Aineisto ja menetelmät .....	34
3.1.1 Aineisto .....	34
3.1.2 Menetelmät .....	34
3.2 Tulokset .....	35
3.3 Pohdinta .....	40
<b>4 Lähdeluettelo</b> .....	<b>44</b>

# 1 Johdanto

Chiari-tyyppinen epämuodostuma ja siihen liittyvä syringomyelia on etenkin cavalier kingcharlesinspanielilla yleisesti esiintyvä sairaus, joka on löydetty koirilta virallisesti vasta 1990-luvun lopulla. Ihmisillä samantyyppinen epämuodostuma on alun perin patologi Hans Chiarin kuvaama ja sitä kautta myös koirien epämuodostumasta käytetään vastaavaa nimeä. Etenkin syringomyelia voi aiheuttaa vakavaakin hermoperäistä kipua, joka vaikuttaa koiran elämänlaatuun monin tavoin. Sairauden patofysiologiaa ei tunneta vielä tarkasti ja sen hoitokin on monessa suhteessa haasteellista. Cavaliereilla Chiari-tyyppisen epämuodostuman ja syringomyelian on todettu olevan perinnöllistä, mutta tarkkaa periytymismekanismia ei vielä tiedetä. Koska kyseessä on vakava sairaus, sen esiintymistä cavalierpopulaatiossa on pyritty vähentämään jalostusohjeilla. Epäselvän periytymismekanismiin, rodun muiden perinnöllisten sairauksien ja hyvin pienen geneettisen vaihtelun takia tämä on kuitenkin ollut vaikeaa. Lisäksi sairauden diagnosoiminen ja siten myös tämänhetkisten jalostusohjeiden toteuttaminen vaativat magneettikuvauksen, joka on kallis toimenpide, eikä vielä kovin laajalti saatavilla.

Useat tutkimukset ovat todenneet Chiari-tyyppisen epämuodostuman ja siihen liittyvän syringomyelian olevan yleinen ongelma cavalier kingcharlesinspanielilla, mutta myös monilta muilta roduilta on löydetty etenkin Chiari-tyyppistä epämuodostumaa, mutta myös syringomyeliaa. Tällaisia rotuja ovat olleet muun muassa yorkshirenterrierit, kääpiövillakoirat, chihuahuat, mopsit sekä bishon friset. Pääasiassa rodut ovat yleensä pienikokoisia ja usein lyhytkuonoisia. Sairauden esiintyvyyttä näissä roduissa ei kuitenkaan ole juuri tutkittu.

Työni tarkoituksena oli kartoittaa, kuinka paljon muilla roduilla kuin cavalier kingcharlesinspanieleilla Helsingin yliopiston Yliopistollisessa eläinsairaalassa otetuissa koirien pään magneettikuvissa esiintyi Chiari-tyyppistä epämuodostumaa ja syringomyeliaa. Työn ulkopuolelle jätettiin myös chihuahuat, koska samaan aikaan tiedekunnassa oli meneillään tutkimus chihuahuilla esiintyvistä Chiari-tyyppisestä epämuodostumasta ja syringomyeliasta. Lisäksi tarkoituksena oli koota nykyinen tietämys sairauden patofysiologiasta, etenemisestä, oireista ja perinnöllisyydestä sekä

tämänhetkiset suositukset sen diagnosoimisesta ja hoidosta. Työssäni on käsitelty lyhyesti myös jalostusohjeet, niihin liittyvät ongelmat ja niiden toimivuus.

## 2 Kirjallisuuskatsaus

### 2.1 Keskushermoston normaalianatomia

Keskushermosto muodostuu aivoista ja selkäytimestä. Keskushermostoa suojaavat aivokalvot, niiden välissä virtaava aivoselkäydinneste, sekä kaikkea tätä ympäröivät luiset rakenteet; kallonontelo ja selkäydinkanava. Keskushermoston tehtävänä on vastaanottaa ja käsitellä ääreishermostosta tulevia hermoimpulsseja ja siten ohjata eläimen liikkumista, käytöstä ja elintoimintoja (Sjaastad ym. 2007).

Aivot jaetaan isoaivoihin, pikkuaivoihin ja aivorunkoon. Isoaivot koostuvat kahdesta aivopuoliskosta, niitä yhdistävästä aivokurkiaisesta ja kolmannen aivokammion päätelevystä. Niiden sisällä sijaitsevat myös lateraaliset eli sivuaivokammiot. Isoaivojen tehtävänä on käsitellä ääreishermostosta, kuten aisteista ja muualta keskushermostosta tulevia ärsykeitä (Sjaastad ym. 2007)

Pikkuaivot sijaitsevat isoaivojen ala- ja takapuolella ja muodostuvat kahdesta puolipallon muotoisesta pikkuaivopuoliskosta. Ne kiinnittyvät aivorunkoon kolmella pikkuaivovarrella sekä kahdella kalvolla (rostraalisella ja kaudaalisella). Pikkuaivojen ja aivorungon välissä sijaitsee neljäs aivokammio (Dyce ym. 2002). Pikkuaivojen tehtävänä on aiottujen liikkeiden viimeistely tasapainoisiksi ja sulaviksi (Sjaastad ym. 2007)

Aivorunko jaetaan edelleen keskiaivoihin, väliaivoihin, aivosiltaan ja ydinjatkokseen. Aivorunko yhdistää isoaivot, pikkuaivot ja selkäytimen toisiinsa. Keskiaivot reunustavat kolmatta aivokammiota ja väliaivojen keskellä kulkee aivonesteviemäri kolmannesta aivokammioista neljänteen aivokammioon. Aivorungossa sijaitsevat elämälle tärkeitä elintoimintoja, kuten sydämensykettä ja hengitystä säätelevät keskukset. Aivorungosta lähtevät myös kymmenen viimeistä aivohermoa (Dyce ym. 2002, Sjaastad ym. 2007)

Selkäydin yhdistää ääreishermoston aivoihin. Se koostuu keskellä olevasta harmaasta aineesta ja sitä ympäröivästä valkeasta aineesta. Harmaa aine muodostaa neljä niin sanottua sarvea, kaksi dorsaalista eli ylä- ja kaksi ventraalista eli alasarvea. Yläsarviin tulevat ääreishermostosta tietoa tuovat hermosyyt. Alasarvista puolestaan lähtevät

ääreishermostoon käskyjä vievät hermosyyt. Valkea aine koostuu nousevista ja laskevista hermoradoista, jotka vievät ja tuovat tietoa aivoista ääreishermostoon (Dyce ym. 2002).

Aivoja ja selkäydintä ympäröi kolme yhtenäistä aivokalvoa. Uloin kalvoista on kovakalvo, joka kallon sisällä yhdistyy luukalvoon ja selkäydinkanavassa muodostaa epiduraalitalan itsensä ja nikamien seinämien välille. Kovakalvon sisäpuolella sijaitsee lukinkalvo, joka liittyy seuraavaan aivokalvoon, pehmeäkalvoon, useilla juosteilla ja säikeillä muodostaen lukinkalvonontelon. Ontelossa virtaa aivoselkäydinnestettä. Lukinkalvo muodostaa myös nukkalisäkkeitä, jotka työntyvät kovakalvon läpi dorsaalisiiin veriviemäreihin. Pehmeäkalvo on ohut kalvo, joka ympäröi tiiviisti aivoja ja selkäydintä. Se muodostaa myös aivokammioissa olevat suonipunokset, joista tuotetaan aivoselkäydinnestettä (Dyce ym. 2002, Sjaastad ym. 2007).

Aivoselkäydinneste täyttää lukinkalvonontelon ympäröiden siten aivot ja selkäytimen. Sen tehtävänä on suojata aivoja toimimalla iskunvaimentimena, puskurina, ravinteiden ja välittäjäaineiden siirtäjänä ja kuona-aineiden poistajana. Aivoselkäydinnestettä muodostetaan aivokammioiden seinämissä sijaitsevista suonipunoksista suodattamalla voimakkaasti plasmaa (Sjaastad ym. 2007). Sivuaivokammioista ja kolmannesta aivokammioista neste kulkeutuu aivorungossa olevan aivonesteviemärin kautta neljänteen aivokammioon, jonka lateraalisista aukoista se siirtyy lukinkalvononteloon. Neljännessä aivokammioista on yhteys myös selkäytimen keskuskanavaan. Lukinkalvonontelosta aivoselkäydinneste siirtyy lukinkalvon nukkalisäkkeiden kautta veriviemäreihin ja niistä edelleen verenkiertoon (Dyce ym. 2002, Sjaastad ym. 2007).

Tärkeimmät keskushermostoa suojaavat rakenteet ovat luiset selkäydinkanava ja kallonontelo. Selkäydinkanavan muodostavat selkärangan nikamat. Selkäranka ja kallo liittyvät toisiinsa ensimmäisen kaulanikaman, atlaksen eli kantajanikaman ja takaraivonluun välisellä nivelellä. Toinen kaulanikama on nimeltään axis eli kiertäjänikama. Kallonontelon alaosa jaetaan kolmeen kuoppaan: etummaiseen, keskimmäiseen ja taaimmaiseen. Kallon etukuoppa sisältää isoavojen etummaisimmat osat, keskimmäinen kuoppa ohimo- ja päälakilohkot, ja takakuoppa, joka rajautuu

turkinsatulan takareunasta niska-aukkoon (*foramen magnum*), sisältää keskiaivot, aivosillan, ydinjatkoksen ja pikkuaivot (Dyce ym. 2002).

## 2.2 Määritelmät lyhyesti

Chiari-tyyppinen epämuodostuma on kallon ja aivojen kehityshäiriö, joka usein johtaa selkäytimen ontelotautiin eli syringomyeliaan. Chiari-tyyppisessä epämuodostumassa kallon takakuoppa on liian pieni sen sisältämien pikkuaivojen kokoon nähden, minkä takia osa pikkuaivoja ja usein myös aivorunkoa tunkeutuu ulos niska-aukosta. Epämuodostuma aiheuttaa aivoselkäydinnesteen kierron häiriöitä, jotka voivat johtaa selkäytimen ontelotautiin eli syringomyeliaan. Syringomyeliassa selkäyttimeen syntyy nesteentäyteisiä onteloita. Ontelot syntyvät yleensä selkäytimen keskuskanavaan, joka nesteen vaikutuksesta laajenee ja tuhoaa selkäytimen kudoksia. (Cappello ym. 2007)

## 2.3 Chiari-epämuodostumat ihmisellä

Ihmisellä tunnetaan kuusi erityyppistä Chiari-epämuodostumaa. Patologi Hans Chiari kuvasi vuonna 1891 neljä epämuodostuman perustyyppiä, jotka nykyään tunnetaan Chiari I – IV -epämuodostumina. Myöhemmin niihin on lisätty kaksi uutta tyyppiä, Chiari 0 ja Chari 1,5. Tyypit 0 – III johtavat niska-aukon ahtautumiseen, joka aiheuttaa aivoselkäydinnestekierron häiriöitä sekä selkäytimen alun ja ydinjatkoksen liitoskohdan painautumisen. Tyyppi IV liittyy pikkuaivojen epänormaaliin kokoon (Tubbs ja Oakes 2013).

Ihmisellä yleisin tyyppi on Chiari I -epämuodostuma ja se vastaa koirilla esiintyvää Chiari-tyyppistä epämuodostumaa. Tässä tyypissä todennäköisesti pikkuaivojen koon ja aivojen takakuopan välisen epäsuhdan takia pikkuaivojen *tonsilla cerebelli* tyräytyvät ulos niska-aukosta. Patologiseksi tilanne luokitellaan, kun *tonsillat* työnnyvät ulos vähintään 5 mm. Toisin kuin tyypeissä 1,5 – III aivorunko pysyy omalla paikallaan. Chiari I -epämuodostuma voi johtaa myös syringomyeliaan. Epämuodostumaa sairastavat potilaat voivat olla täysin oireettomia tai kärsiä muun muassa päänsärystä tai niskakivuista (Tubbs ja Oakes 2013).



Muut ihmisen Chiari-epämuodostumat poikkeavat koiran Chiari-tyyppisestä epämuodostumasta. Chiari II -epämuodostumassa niska-aukosta tyräytyvät pikkuaivomato, aivorungon takaosa ja neljäs aivokammio. Epämuodostuma johtaa usein syringomyeliaan ja vesipään kehittymiseen. Chiari 1,5 -epämuodostuma puolestaan on yhdistelmä tyyppistä I ja II. Epämuodostumassa *tonsilla cerebelli*, aivorunko ja neljäs aivokammio tyräytyvät niska-aukosta. Myös tämän tyyppin yhteydessä tavataan usein syringomyeliaa ja vesipäätä (Tubbs ja Oakes 2013).

Tyypit III ja IV ovat hyvin harvinaisia, mutta vakavampia. Chiari III -epämuodostumassa iso osa pikkuaivoja ja aivorunkoa tunkeutuu ulos niska-aukosta ja kovakalvossa olevasta reiästä muodostaen massan niskaan. Potilailla on usein vesipää, syringomyelia ja vakavia neurologisia oireita. Chiari IV -epämuodostumassa puolestaan pikkuaivot ovat alikehittyneet tai puuttuvat kokonaan. Tässä tyyppissä ei siis mikään aivojen osa tyräydy ulos niska-aukosta, eikä näin aiheuta aivoselkäydinnestekierron häiriintymistä (Tubbs ja Oakes 2013).

Chiari 0 -epämuodostumapotilailla aivoselkäydinnesteen kierto on häiriintynyt neljännen aivokammion kohdalla, joka voi johtaa vakavaan syringomyeliaan. Potilailla ei kuitenkaan todeta *tonsilla cerebellin*, pikkuaivomaton tai aivorungon patologista tyräytymistä niska-aukosta, mutta aivojen takakuoppa voi vaikuttaa magneettikuvissa ahtautuneelta (Tubbs ja Oakes 2013).

## **2.4 Esiintyminen koirilla**

Chiari-tyyppinen epämuodostuma ja syringomyelia on etenkin aiemmin mielletty lähes ainoastaan cavalier kingcharlesinspanielilla esiintyvänä sairautena. Lähes kaikki tutkimuksetkin on tehty tällä rodulla. Jopa 100 % cavaliereista on todettu sairastavan Chiari-tyyppistä epämuodostumaa (Harcourt-Brown ym. 2014). 46 %:lla oireettomista cavaliereista on todettu syringomyeliaa ja yli 6-vuotiailla koirilla syringomyelian esiintymisen on todettu olevan jopa 70 % (Parker ym. 2011). Oireellisen syringomyelian esiintymisen on puolestaan tanskalaisessa tutkimuksessa arvioitu olevan 15,4 % (Thøfner ym. 2014).

Sairaiden esiintyvyyttä on tutkittu myös griffon bruxellois -rodulla. Tutkimuksessa Chiari-tyyppisen epämuodostuman esiintyvyydeksi saatiin 60,7 %. Syringomyeliaa havaittiin 37,5 %:lla epämuodostumaa sairastavista koirista ja 8,9 %:lla koirista, joilla Chiari-tyyppistä epämuodostumaa ei havaittu (Rusbridge ym. 2009).

Sairautta on satunnaisesti todettu myös muilla roduilla, kuten yorkshiren terrierillä, kääpiövillakoiralla, mopsilla, chihuahuaalla, pomeranialla ja ranskanbulldoggilla (Dewey ym. 2004). Esiintymistutkimuksia näiden rotujen sisällä ei ole tehty, mutta Harcourt-Brown ym. (2014) määrittivät tutkimuksessaan oireettoman Chiari-tyyppisen epämuodostuman esiintymistä ryhmällä, joka koostui 185 muiden rotujen edustajista. Ryhmässä oli mukana muun muassa cockerspanieleita, kultaisianoutajia, jackrusselinterrierejä, staffordshirenbullterrierrejä ja springerspanieleita. Tutkijat havaitsivat, että jopa 44 %:lla näistä koirista oli Chiari-tyyppinen epämuodostuma (Harcourt-Brown ym. 2014).

## **2.5 Patofysiologia**

Chiari-tyyppisen epämuodostuman tai syringomyelian tarkkaa patofysiologista mekanismia ei tunneta, mutta useissa tutkimuksissa on löydetty erilaisia muutoksia esimerkiksi aivoissa, kallossa, selkäytimessä ja aivoselkäydinnesteen kierrossa. Muutokset aivoissa ja kallossa liittyvät pääosin Chiari-tyyppisen epämuodostuman syntymiseen, mutta ne vaikuttavat edelleen syringomyelian muodostumiseen muun muassa aivoselkäydinnesteen kierron häiriöiden kautta (Driver ym. 2013a).

### **2.5.1 Chiari-tyyppinen epämuodostuma**

Koiran Chiari-tyyppinen epämuodostuma on monilta osin samantyyppinen kuin ihmisen Chiari I -epämuodostuma ja siksi siitä käytetään vastaavaa nimeä (Cappello ym. 2007). Vaikka tarkkaa mekanismia sairaudelle ei tunneta, on useissa eri tutkimuksissa päädytty siihen, että aivojen takaosien koko ja kallon ontelot, etenkin aivojen takakuopan koko, vaikuttavat sen syntymiseen. Suurin osa tutkimuksista on tehty cavalier kingcharlesinspanielilla, koska sairauden esiintyminen rodussa on niin suurta.

### ***Aivojen takakuopan ja niska-aukon koko***

Pikkuaivojen ahtautumista kallon takakuopassa ja niiden tyräytymistä niska-aukosta on monissa tutkimuksissa yritetty selittää takakuopan epänormaalilla koolla. Cross ym. (2009) vertasivat cavalierien, labradorinnoutajien ja muiden pienirotuisten koirien kaudaalisen kuopan kokoa toisiinsa. He totesivat, että cavaliereilla on suhteessa pienempi takakuoppa verrattuna labradorinnoutajiin, mutta ei muihin pienten rotujen edustajiin. Schmidt ym. (2012a) eivät löytäneet eroa takakuopan koossa, kun he vertasivat cavaliereja ranskanbulldoggeihin. Näissä tutkimuksissa siis takakuopan koko ei vaikuttanut aiheuttavan Chiari-tyyppistä epämuodostumaa. Shaw ym. (2013) tutkivat takakuopan eri osia ja niiden kokojen suhteita toisiinsa cavaliereilla, labradorinnoutajilla ja pienillä roduilla. He havaitsivat, että cavaliereilla takakuopan etummaisina osa (*pars rostralis*) oli suurempi ja taaimmaisina osa (*pars caudalis*) pienempi kuin labradoreilla ja pienillä roduilla. Näiden tulosten perusteella tutkijat olettivat, että cavaliereilla taaimmaisena osan takaseinän muodostava takaraivonluu oli epänormaalisti kehittynyt (Shaw ym. 2013).

Tällaisten tulosten perusteella on esitetty teoria, että takakuopan epämuodostumat johtuisivat sikiönkehityksen aikana takaraivonluun muodostavien rustoisten osien kommunikaation häiriöistä hermoputken sulkeutuessa (Driver ym. 2013a). Myös Cerda-Gonzalez ym. (2009) havaitsivat cavaliereilla takaraivonluun alikehittyneisyyttä, vaikka eivät havainneetkaan takakuopan olevan epänormaalin pieni. Takaraivonluun epänormaaliin kehitykseen on liitetty myös niska-aukon koon muutos. Chiari-tyyppistä epämuodostumaa sairastavilla yksilöillä on havaittu normaalia suurempi niska-aukon läpimitta (Cerda-Gonzalez ym. 2009a).

Tutkimusten valossa vaikuttaisi siis siltä, että Cavaliereilla on epänormaali kallon takakuopan eri osien suhde. Tämä saattaa johtua takaraivonluun vajaakehityksestä, joka saisi aikaan myös epänormaalin suuren niska-aukon.

### ***Kallon muoto ja mittasuhteet***

Koska kallon takakuopan tilavuus ei ole kuitenkaan tuonut täyttä selitystä Chiari-tyyppisen epämuodostuman syntyyn, on yritetty etsiä muita selityksiä myös kallon

koosta ja muodosta. Schmidt ym. (2011) totesivat, että cavalierien kallo oli selkeästi brakykefaalisten eli lyhytkalloisten koirien kallojen kaltainen, mutta kallon ontelon leveys suhteessa pituuteen oli vieläkin suurempi kuin muilla lyhytkalloisilla roduilla. Tämän ajateltiin mahdollisesti altistavan cavalierit Chiari-tyyppiselle epämuodostumalle (Schmidt ym. 2011). Griffon bruxellois -rodulla, joka on myös selkeästi lyhytkalloinen rotu, tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että tämän tyyppisessä kallossa kallon pohja on selkeästi lyhyempi kuin normaalin muotoisessa kallossa. Griffoneilla, joilla todettiin Chiari-tyyppinen epämuodostuma, kallonpohja oli vielä normaalia brakykefaalista kalloakin lyhyempi ja takaraivon luun keskimmäisin osa (*os supraoccipitalis*), joka muodostaa takaraivon kaaren, oli normaalia lyhyempi ja suurempi. Lisäksi näiden koirien kallossa havaittiin kompensatorinen pääläenluun piteneminen (Rusbridge ym. 2009). Näiden tekijöiden (kallon pohjan lyhyys, leveyden suhde pituuteen ja takaraivonluun muoto), jotka muodostavat tyyppillisen lyhyen kallonmuodon, on siis ajateltu altistavan Chiari-tyyppiseen epämuodostuman synnylle etenkin cavaliereilla ja griffoneilla.

Takaraivonluun muodostavien rustoisten osien kommunikaation häiriöiden ohella on esitetty myös toinen teoria siitä, miksi cavaliereilla ja griffoneilla kallon takakuoppa ei muodostu normaalisti. Se liittyy juuri lyhyeen kallon muotoon. Tämän teorian mukaan kallon luusaumat sulkeutuvat näillä roduilla normaalia aikaisemmin (kraniosynostoosi), jolloin kallon pohja ja takakuoppa eivät muodostu normaalisti (Driver ym. 2013a). Teorialle saatiin tukea tutkimuksesta, jossa havaittiin, että cavaliereilla ja lyhytkalloisilla roduilla takaraivonluun ja kitaluun välinen luusauma sulkeutuu normaalikalloisia rotuja aikaisemmin. Tämä todennäköisesti vaikuttaa brakykefaaliselle kallolle tyyppillisen lyhyen kallonpohjan muodostumiseen. Cavaliereilla sauma sulkeutui lyhytkalloisia rotujakin nopeammin, jonka ajateltiin edelleen altistavan Chiari-tyyppiselle epämuodostumalle (Schmidt ym. 2013).

### ***Aivokudoksen määrä aivojen takakuopassa***

Vaikka kallon takakuopan koolla ja kallon muodolla näyttäisi olevan selkeä yhteys Chiari-tyyppisen epämuodostuman syntymiseen, myös aivojen ja etenkin aivojen takaosien (pikkuaivot, aivorunko) koolla näyttäisi olevan merkitystä. Tutkimuksessaan

Cross ym. (2009) havaitsivat eroja paitsi takakuopan koossa, myös sen sisältämän aivokudoksen määrässä. Tutkimuksessa havaittiin, että takakuopan sisältämän aivokudoksen tilavuus cavaliereilla oli suhteessa yhtä suuri kuin labradorinnoutajilla. Myös Shaw ym. (2012) vertasivat cavaliereja labradorinnoutajiin ja pienikokoisten rotujen edustajiin. Tutkimuksessa havaittiin, että cavalierien pikkuaivot olivat suhteessa suuremmat kuin molemmilla kontrolliryhmillä. Tutkijat päättelivät, että tämän takia myös takakuoppa on cavaliereilla ahtautuneempi (Shaw ym. 2012).

### ***Takakuopan koon, kallon muodon ja aivojen takakuopan sisältämän aivokudoksen määrän yhteisvaikutus***

Cavalierien takakuoppa vaikuttaisi siis olevan epänormaalisti kehittynyt ja mahdollisesti epänormaalin kokoinen, niiden kallo on normaalia lyhyempi ja leveämpi ja aivojen takaosat vaikuttaisivat olevan suhteessa epänormaalin suuret. Näiden muutosten takia tällä hetkellä ajatellaankin, että cavalierien Chiari-tyyppinen epämuodostuma aiheutuu takakuopan ja sen sisältämän aivokudoksen koon epäsuhdasta, jonka takia pikkuaivot eivät mahdu normaalisti paikalleen ja tyräytyvät niska-aukkoon (Cappello ym. 2007, Driver ym. 2013a). Onkin esitetty, että jalostuksen myötä cavalierien takakuoppa ja sen sisältämän aivokudoksen koko ei ole pienentynyt samassa suhteessa (Cross ym. 2009). Äskettäisessä tutkimuksessa havaittiin kuitenkin, että cavalierien aivojen takaosien tai takakuopan koko ei ollut epänormaali, kun sitä verrattiin muihin lyhytkalloisiin ja normaalikalloisiin rotuihin ja mittaukset suhteutettiin koirien painoon. Painoon suhteuttamista ei ole tehty missään aiemmissa tutkimuksissa, joten nämä tulokset haastavat nykyisen käsityksen Chiari-tyyppisen epämuodostuman synnystä (Schmidt ym. 2014).

### ***Muut Chiari-tyyppisen epämuodostuman yhteydessä havaitut muutokset***

Pikkuaivojen ahtautuminen kallon takakuopassa ja niiden sekä mahdollisesti aivorungon tyräytyminen niska-aukon läpi saattaa johtaa myös muihin muutoksiin alueella. Marino ym. (2012) tutkivat kallon ja selkärangan liittymäkohdan (carniocervical junction) muutoksia Chiari-tyyppistä epämuodostumaa sairastavilla koirilla. Tutkimuksessa 68,2 %:lla koirista havaittiin niin sanottu medullary kinking eli ydinjatkoksen venyminen ja siihen muodostunut mutka ja 38 %:lla selkäytimen

painautuminen ylhäältäpäin kantaja- ja kiertäjänikamien nikamavälissä. Myös Cerda-Gonzales ym. (2009a) havaitsivat tutkimuksessaan samanlaisia muutoksia. Näiden muutosten merkitystä sairauden patofysiologiassa ei ole pystytty selvittämään.

Muilla roduilla kuin cavaliereilla on havaittu, että pikkuaivojen painautuminen, joka magneettikuvissa tulkitaan helposti Chiari-tyyppiseksi epämuodostumaksi, voi johtua myös kallon ja selkärangan liitoksen epämuodostumista kuten kantajanikaman ja takaraivon luun limittymisestä päällekkäin (atlanto-occipital overlapping) (Marino ym. 2012).

### **2.5.2 Syringomyelia**

Myöskään syringomyelian syntymekanismia ei tunneta tarkalleen. Cavalieereilla se liittyy aina Chiari-tyyppiseen epämuodostumaan, mutta griffoneilla sitä on havaittu myös yksinään (Rusbridge ym. 2009). Myös muut sairaudet, jotka häiritsevät aivoselkäydinnesteen kiertoa, kuten välilevyn pullistuma ja aivojen sisäiset kasvaimet, voivat johtaa syringomyeliaan (Driver ym. 2013a).

#### ***Chiari-tyyppisen epämuodostuman suhde syringomyelian esiintymiseen***

Cavaliereilla syringomyelia liittyy aina Chiari-tyyppiseen epämuodostumaan, minkä takia siihen liittyvät muutokset on pyritty yhdistämään syringomyelian esiintymiseen. Toisaalta koska lähes kaikilla Cavalieereilla on Chiari-tyyppinen epämuodostuma, ei niillä ole pystytty tutkimaan syringomyelian esiintymistä ilman epämuodostumaa. Monissa tutkimuksissa on verrattu cavaliereja, joilla on pelkkä Chiari-tyyppinen epämuodostuma sellaisiin, joilla on sekä epämuodostuma että syringomyelia, jotta saataisiin selville, miksi joillekin yksilöille kehittyy syringomyelia, mutta toisille ei. Suurimmassa osassa näistä tutkimuksista kallon takakuopan koko ei ole korreloinut syringomyelian esiintymisen kanssa (Cerda-Gonzalez ym. 2009a, Driver ym. 2010a, Schmidt ym. 2012a). Driver ym. (2010b) saivat kuitenkin poikkeavia tuloksia, kun he vertasivat nuoria Chiari-tyyppistä epämuodostumaa ja syringomyeliaa sairastavia cavaliereja vanhoihin terveisiin cavaliereihin. Tutkimuksen mukaan nuorilla syringosairaille koirilla oli selkeästi pienempi kallon takakuoppa kuin vanhemmilla terveillä koirilla. Muissa tutkimuksissa ikää ei ole otettu huomioon, joten on

mahdollista, että muiden tutkimusten kontrollikoirat ovat olleet liian nuoria ja mahdollisesti sairastuneet myöhemmin (Driver ym. 2010b).

Osassa tutkimuksissa on takakuopan koon lisäksi tutkittu sen sisältämän aivokudoksen määrää. Näissä tutkimuksissa on havaittu, että syringomyeliaa sairastavilla koirilla aivojen takaosien koko vaikuttaisi olevan suurempi kuin pelkkää Chiari-tyyppistä epämuodostumaa sairastavilla koirilla (Driver ym. 2010a, 2010b, Shaw ym. 2012). Cerda-Gonzales ym. (2009) eivät havainneet pikkuaivojen tyräytymisen voimakkuudella ja syringomyelian esiintymisellä yhteyttä, mutta Driver ym. (2013b) käyttivät tutkimuksessaan faasi-kontrastimagneettikuvausta ja havaitsivat, että syringomyeliaa sairastavilla koirilla pikkuaivot sykkivät läpi niska-aukosta sydämen supistumisvaiheiden mukana huomattavasti voimakkaammin kuin pelkkää Chiari-tyyppistä epämuodostumaa sairastavilla koirilla. Sykinnän voimakkuuden havaittiin korreloivan myös ontelon kokoon (Driver ym. 2013b). Syringomyeliaa sairastavilla koirilla vaikuttaisi siis olevan pelkkää Chiari-tyyppistä epämuodostuvaa sairastavia koiria suuremmat pikkuaivot, jotka sykkivät ulos niska-aukosta sydämen supistusvaiheiden mukana. Staattisissa magneettikuvissa pikkuaivojen tyräytymisasteen ei kuitenkaan havaita ennustavan syringomyelian esiintymistä. Tosin niskan asennon magneettikuvauksen aikana on todettu vaikuttavan tyräytymisasteeseen (Upchurch ym. 2011).

### ***Teoriat syringomyelian syntymekanismista***

Syringomyelian kehittymisen mekanismiksi ihmisellä esitettiin ensimmäiseksi niin sanottua ”watter-hammer” -teoriaa. Sen mukaan Chiari-epämuodostumasta johtuva niska-aukon tukkeutuminen aiheuttaa aivoselkäydinnesteen tunkeutumisen selkäytimen keskuskanavaan, koska se ei pääse poistumaan normaalia reittiään neljännessä aivokammioista lukinkalvononteloon (Gardner ja Goodall 1950). Toinen vaihtoehtoinen teoria esitti, että aivoselkäydinneste imeytyy neljännessä aivokammioista keskuskanavaan rinta- ja vatsaontelon paineen noustessa, kuten yskiessä, koska aivoselkäydinnesteen poistuminen laskimoihin on estynyt Chiari-epämuodostuman takia (Williams 1976). Lisäksi on esitetty useita hieman erilaisia teorioita, joissa ahtautunut niska-aukko aiheuttaa paineen vaihteluita

lukinkalvonontelossa, minkä takia aivoselkäydinneste tunkeutuu lukinkalvonontelosta selkäyttimeen ja muodostaa ontelon (Heiss ym. 1999, Ikata ym. 1988). Mikään näistä teorioita ei ole kuitenkaan onnistunut tyydyttävästi selittämään syringomyelian syntymistä.

Vuonna 2006 Rusbridge ym. (2006) esittelivät katsausartikkelissaan syringomyelian kehittymiselle kaksi samantyyppistä teoriaa, jotka molemmat selittävät sen esiintymisen myös ilman Chiari-tyyppistä epämuodostumaa. Ensimmäinen teoria perustuu laajoille koe-eläintutkimuksille ja sen mukaan mikä tahansa lukinkalvonontelon tukkeuma aiheuttaa aivoselkäydinnesteen virtauksen kiihtymisen ahtaumakohdassa ja siten Bernoullin lain mukaan sen hydrostaattisen paineen pienenemisen (Josephson ym. 2001). Tämä johtaa lukinkalvonontelon paineen pienenemiseen tukoksen takapuolella, jolloin selkäyttimeen puolestaan kohdistuu normaalia suurempi paine (Carpenter ym. 2003, Josephson ym. 2001). Aivoselkäydinnesteen virtaus perustuu valtimoiden supisteluun, joten paine vaihtelee sydämen supistumisvaiheiden mukaan. Jatkuvat paineen vaihtelut venyttävät selkäydintä, minkä takia keskuskanava laajenee ja sinne suodattuu nestettä selkäytimen mikroverenkierrasta. Lopulta keskuskanava laajenee varsinaiseksi onteloksi (Carpenter ym. 2003, Josephson ym. 2001, Rusbridge ym. 2006).

Toisen katsausartikkelissa esitellyn teorian mukaan lukinkalvonontelon tukkeutuminen aiheuttaa korkeamman aivoselkäydinnesteen paineen tukkeuman etupuolelle ja matalamman paineen tukkeuman takapuolelle. Etupuolella verisuonet painuvat kasaan korkeamman paineen vaikutuksesta ja takapuolella laajenevat alhaisemman paineen vaikutuksesta. Verisuonten pullistuminen tukkeuman takana aiheuttaa muutoksia selkäytimessä ja aivoveriesteen osittaisen vaurioitumisen. Tämä johtaa nesteen suodattumiseen selkäyttimeen ja ontelon muodostumiseen (Levine 2004).

Kummassakin teoriassa yhteistä on se, että lukinkalvonontelon voi tukkia mikä tahansa tekijä. Chiari-tyyppisessä epämuodostumassa se on niska-aukosta tyräytyvät pikkuaivot, mutta esimerkiksi välilevy voi myös toimia tukkeena (Rusbridge ym. 2006). Joka tapauksessa syringomyelian kehittymisen ajatellaan liittyvän aivoselkäydinnesteen kierron häiriöihin.



### ***Aivoselkäydinneste ja sen kierto cavalier kingcharlesinspanielilla***

Vuonna 2009 tehdyssä tutkimuksessa Cerda-Gonzalez ym. (2009b) tutkivat cavalierien sekä beaglestä ja yhdestä sekarotuisesta koirasta koostuvan kontrolliryhmän aivoselkäydinnesteen kiertoa faasi-kontrastimagneettikuvauksella. He havaitsivat, että 77 %:lla Chiari-tyyppistä epämuodostumaa ja syringomyeliaa sairastavista cavaliereista ja 90 %:lla syringomyeliaa oireilevista cavaliereista aivoselkäydinnesteen virtaus oli tukkeutunut niska-aukon kohdalla. Myös pelkkää Chiari-tyyppistä epämuodostumaa sairastavilla koirilla havaittiin virtauksen heikkenemistä. Tukkeuman aiheuttivat siis todennäköisesti niska-aukosta tyräytyvät pikkuaivot. Cavaliereilla havaittiin lisäksi aivoselkäydinnesteen virtauksessa turbulenssia ja sykäyksiä. Näitä ei havaittu lainkaan kontrolliryhmän koirilla. Turbulenssi ja sykäykset korreloivat myös syringomyelian, mutta eivät oireiden esiintymisen kanssa (Cerda-Gonzalez ym. 2009b).

Tutkimuksissaan Driver ym. (2010a,b) havaitsivat myös, että syringomyeliaa sairastavilla cavaliereilla aivokammiot olivat suuremmat, kuin koirilla, joilla oli vain Chiari-tyyppinen epämuodostuma. Tutkijat päättelivät tämän johtuvan siitä, että Chiari-tyyppisessä epämuodostumassa niska-aukosta tyräytyvät pikkuaivot aiheuttavat aivoselkäydinnesteen kierron häiriön ja sitä kautta syringomyelian ja aivokammioiden laajenemisen (Driver ym. 2010a, 2010b).

Whittaker ym. (2011) tutkivat puolestaan cavalierien aivoselkäydinnesteen koostumusta. He havaitsivat, että sekä pelkkää Chiari-tyyppistä epämuodostumaa että Chiari-tyyppistä epämuodostumaa ja syringomyeliaa sairastavien koirien aivoselkäydinnesteessä todettiin normaalia suurempi proteiinikonsentraatio. Lisäksi syringomyeliaa sairastavilla koirilla tumallisten solujen kokonaismäärä (total nucleated cell count, TNC) ja neutrofiilien määrä oli koholla. Tutkijat arvelivat muutosten johtuvan syringomyeliaontelon muodostumisen aiheuttamasta mikrotraumasta selkäytimessä ja aivoveriестeen rikkoutumisesta tai lukinkalvon tulehduksesta (Whittaker ym. 2011). Syringomyeliaan liittyy siis selkeästi sekä aivoselkäydinnesteen kierron häiriöt että sen koostumuksen muutokset.

### ***Kallon sisäinen verenkierto***

Koska griffoneilla syringomyeliaa havaitaan ilman Chiari-tyyppistä epämuodostumaa (Rusbridge ym. 2009) ja cavaliereilla myös hyvin lievä asteinen epämuodostuma voi aiheuttaa syringomyelian (Schmidt ym. 2012b), sen syntyyn näyttäisivät vaikuttavan myös muut tekijät, kuin niska-aukosta voimakkaasti tyräytyvien pikkuaivojen aiheuttama aivoselkäydinnesteen kierron häiriö. Yhdeksi tekijäksi on esitetty kallon sisäistä verenkiertoa ja etenkin häiriöitä laskimoveren poistumisessa kallosta.

Schmidt ym. (2012 b) havaitsivat, että syringomyeliaa sairastavilla cavaliereilla kallonpohjassa sijaitseva kaulalaskimon aukko (*foramen jugularis*) oli huomattavasti pienempi kuin koirilla, jotka sairastivat ainoastaan Chiari-tyyppistä epämuodostumaa. Tutkijat päättelivät, että tämä epänormaalin kokoinen aukko saattaa johtaa laskimoveren tungokseen kallon sisällä, joka puolestaan voi aiheuttaa syringomyelian syntyyn liitettäviä paineen vaihteluita lukinkalvon ontelossa (Schmidt ym. 2012b). Vuonna 2013 Fenn ym. (2013) puolestaan havaitsivat, että syringomyeliaa sairastavilla koirilla kallon takakuopan sisältämän aivokudoksen määrä oli suurempi ja siellä sijaisevien veriviemärien tilavuus pienempi kuin niillä cavaliereilla, jotka sairastivat Chiari-tyyppistä epämuodostumaa ilman syringomyeliaa (Fenn ym. 2013). Edellä mainittujen tutkimusten perusteella syringomyelian yksi syy näyttäisi olevan myös epänormaali laskimoveren virtaus kallosta.

### ***Selkäydinkanavan koon vaikutus syringomyelian syntyyn***

On myös pohdittu, vaikuttavatko kaularangan nikamat ja selkäydinkanavan koko syringomyelian kehittymiseen. Carruthers ym. (2009) tutkivat, onko syringomyeliaa sairastavilla cavaliereilla selkäydinkanava kaventunut kaularangan alkuosassa, mikä voi vaikuttaa syringomyelian syntyyn. Tutkimuksessa havaittiin, että selkäydinkanava oli usein laajentunut ontelon kohdalta, mutta normaalia kapeampia kohtia ei havaittu. Laajentuminen johtuu todennäköisesti selkärangan reaktiosta laajentuneeseen selkäyttimeen (Carruthers ym. 2009). Stalin ym. (2008) puolestaan tutkivat, onko syringomyeliaa sairastavilla cavaliereilla muutoksia kantajanikaman ja kiertäjänikaman liittymäkohdassa. He havaitsivat, että cavaliereilla yleensä kantaja- ja kiertäjänikamien päällekkäisyys on normaalia vähäisempää, mutta yhteyksiä alueen muutoksilla ja

syringomyeliassa ei ollut havaittavissa (Stalin ym. 2008). Selkärangasta ei ole siis löydetty sellaisia muutoksia, jotka voisivat selittää syringomyelien muodostumista.

### ***Syringomyeliaontelon muoto, koko ja sijainti***

Ontelon muodon ja koon on todettu korreloivan selkeästi koirien oireiden voimakkuuden kanssa. Rusbridge ym. (2007) havaitsivat tutkimuksessaan, että ontelon maksimileveys oli selkein oireiden voimakkuutta ennustava tekijä. Lisäksi he havaitsivat, että oireilevilla koirilla ontelo oli usein epäsymmetrinen (Rusbridge ym. 2007). Myös Cerda-Gonzales ym. (2009a) havaitsivat, että ontelon koko korreloi oireiden vakavuuden kanssa ja, että oireilevilta löydetty ontelo oli useammin epäsymmetrinen.

Hu ym. (2012) tutkivat selkäytimen histologiaa onteloiden alueella ja havaitsivat etenkin suurten onteloiden ympärillä gliosia, verisuonittumista ja joissain tapauksissa myös sidekudoksista arpeutumista. Suuret ontelot olivat myös tarkemmin rajautuneita kuin pienet. Pienten ympärillä havaittiin usein epätarkkarajaista turvotusta. Tutkijoiden mukaan suurien onteloiden ympäriltä löydetty muutokset viittaavat siihen, että kudokset pyrkivät reagoimaan johonkin mekaaniseen rasitukseen (Hu ym. 2012).

Vaikka yleensä syringomyeliaontelon kuvataan esiintyvän kaularanganalueella, Loderstedt ym. (2010) havaitsivat, että onteloita voi esiintyä koko selkäytimen matkalta, eikä suurin ontelo ole välttämättä kaularangan alueella. Kuitenkin kaikilla koirilla, joilla oli syringomyelia, oli ainakin jonkinasteinen ontelo myös kaularangan alueella (Loderstedt ym. 2011). Rusbridge ym. (2006) ajattelivat pikkuaivojen sykkimisen olevan syy siihen, miksi Chiari-tyyppisen epämuodostuman yhteydessä onteloita syntyy muuallekin kuin heti kaularangan alkuosaan. Ulostyöntyvien pikkuaivojen ajatellaan toimivan männän tavoin, joka välittää mahdolliset paineen vaihtelut koko selkäytimen alueelle (Rusbridge ym. 2006a). Driver ym. (2013) tekemä tutkimus pikkuaivojen sykkimisestä syringomyeliaa sairastavilla koirilla tukee tätä hypoteesia.

## ***Syringomyelian taustalla monta mahdollista tekijää***

Syringomyelian kehittymiseen näyttäisi tämän hetkisen tiedon perusteella vaikuttavan pikkuaivojen koko ja niiden ahtautuminen kallon takakuopassa, Chiari-tyyppisen epämuodostuman takia syntynyt aivoselkäydinnesteen virtauksen häiriintyminen niska-aukon kohdalla, pikkuaivojen sykkiminen ulos niska-aukosta ja laskimoveren muuttunut kierto kallon sisällä.

### **2.5.3 Muutosten eteneminen**

Chiari-tyyppisen epämuodostumaan ja syringomyeliaan liittyvien muutosten on todettu olevan eteneviä. Driver ym. (2012) tutkivat Chiari-tyyppistä epämuodostumaa ja syringomyeliaa sairastavien cavalierien magneettikuvauksissa havaittuja muutoksia ja niiden muuttumista kahden eri kuvauksen välillä. He havaitsivat, että niska-aukon koko, pikkuaivojen tyräytyminen, takakuopan koko ja syringomyeliaontelon korkeus kasvoivat merkittävästi ensimmäisen ja toisen kuvauksen välillä. Aivojen takaosien koossa tai aivokammioiden tilavuudessa ei havaittu muutosta (Driver ym. 2012).

## **2.6 Oireet**

Chiari-tyyppiseen epämuodostumaan ja syringomyeliaan voi liittyä paljon erilaisia oireita, kuten toispuoleista hartian alueen raapimista, saman alueen tuntoherkkyyttä, asennon muutoksiin liittyvää äkkinäistä ulvahtelua, ataksiaa eli koordinaatiohäiriöitä, asentotuntopuutoksia, kasvohermohalvausta, skolioosia eli selän vinoutumista, tortikollista eli kierokaulaa, epileptisiä kohtauksia ja kasvojen hankaamista. Monet oireista viittaavat kipuun ja etenkin hermoperäiseen kipuun. Oireiden pahenemista voidaan havaita muun muassa kuumassa tai kylmässä lämpötilassa, aikaisin aamulla tai myöhään illalla tai tietyssä asennossa. (Dewey ym. 2004, Rusbridge ym. 2000, 2006)

### **2.6.1 Kivun fysiologia ja hermoperäinen kipu**

Kipua aistivat erityiset myeliinitupettomat C-hermosyyt, jotka kuljettavat aistimuksen selkäytimen yläsarveen, jossa aistimuksen säätely tapahtuu. Yläsarvessa C-hermosyyt synapsoivat seuraavien hermosyiden kanssa, jotka vievät viestin aivoihin (Sjaastad ym. 2007). Kipua aistivat C-hermosyyt erittävät kiihottavia välittäjäaineita, kuten substanssi

P:tä ja glutamaattia. Jos kipuaistimus kestää pidempään, lisääntynyt hermosyiden aktiivisuus aktivoi N-metyyli-D-aspartaatti-tyyppisiä (NMDA) reseptoreita, mikä lisää edelleen edellä mainittujen välittäjäaineiden erittymistä. Tämä johtaa keskushermoston herkistymiseen kipuaistimukselle eli sentraaliseen sensitaatioon (Woolf 2004, Woolf ja Salter 2000). Yläsarvessa on myös hermosyitä, jotka tuottavat estäviä eli inhibitorisia välittäjäaineita, kuten gamma-aminovoihappoa (GABA) ja glysiiniä, joiden tehtävänä on säädellä kipuaistimuksen syntymistä (Costigan ja Woolf 2000).

Hermoperäiselle kivulle on tyypillistä allodynia eli tuntoherkkyys, dysestesia eli tuntohäiriöt, parestesia eli tuntoharhat ja hyperpatia eli tila, jossa kipuaistimus on epänormaalin voimakas tai pitkä. Hermoperäisen kivun patofysiologiaa ei tunneta tarkasti, mutta sen syntyyn vaikuttavat olennaisina osina edellä kuvattu sentraalinen sensitaatio, sekä disinhibitio ja fenotyyppinen muutos (Rusbridge ja Jeffery 2008). Disinhibitio tarkoittaa kiihottavien ja estävien mekanismien epätasapainoa, joka voi syntyä esimerkiksi estäviä välittäjäaineita muodostavien hermosyiden tuhoutuessa. Tällöin estävät mekanismit eivät toimi normaalisti, mikä edelleen herkistää keskushermostoa kipuärsykkeille. Lisäksi normaalisti muun muassa kevyttä kosketusta aistivat A $\beta$ -hermosyyt voivat voimakkaasta ärsytyksestä muuttua fenotyybiltään C-hermosyyn kaltaisiksi ja alkaa erittää kipuaistimusta välittäviä kiihottavia välittäjäaineita. Tätä kutsutaan fenotyyppiseksi muutokseksi (Costigan ja Woolf 2000, Woolf ja Salter 2000).

### **2.6.2 Tyypilliset oireet ja niiden synty**

Tyypillisesti juuri syringomyeliaan on yhdistetty toispuoleista hartian alueen raapimista. Raapiminen voi keskittyä korvan, niskan, olan tai rintalastan alueelle, eikä siihen yleensä liity ihokontaktia (nk. ilmakitararaapiminen). Koirilla ei havaita iho-muutoksia, eikä ihotaudillisia sairauksia. Raapimiseen liittyy yleensä myös saman puolen korvan, niskan ja/tai eturaajan kosketusherkkyyttä, eivätkä koirat usein anna silittää tai harjata itseään kyseiseltä alueelta. Raapimista esiintyy yleensä koiran liikkeessa ja etenkin kävelytettäessä hihnassa ja pannassa. Myös haukkuminen, innostuminen ja muu ponnistelu voi laukaista raapimiskohtauksen (Rusbridge ym.

2000). Raapimisen ja kosketusherkkyyden on ajateltu aiheutuvan selkäytimen ontelon laajenemisesta selkäytimen yläsarveen ja siitä aiheutuvasta hermoperäisestä kivusta (Rusbridge ym. 2007). Ontelon koon ja epäsymmetrisyyden on havaittu korreloivan voimakkaasti oireiden esiintymisen ja vakavuuden kanssa (Cerde-Gonzalez ym. 2009a, Hu ym. 2012, Rusbridge ym. 2007). Hu ym. (2012) havaitsivat, että oireilevien koirien ontelot ovat paitsi suuria ja epäsymmetrisiä myös selkeästi rajautuneita toisin kuin oireettomilla koirilla. Oireilevien koirien onteloiden ympärillä todettiin gliasolujen määrän lisääntymistä ja aktivaatiota, verisuonittumista ja vakavissa tapauksissa jopa ympäröivän kudoksen sidekudostumista (Hu ym. 2012). On ajateltu, että laajetessaan sisältä ulospäin ontelo tuhoaisi syvemmällä yläsarvessa sijaitsevat kipuärsyksen syntyä estävät mekanismit, mikä johtaisi disinhibitioon ja hermokivun muodostumiseen (Cronin ym. 2004, Rusbridge ja Jeffery 2008). Myös gliasolujen aktivoitumisen on ajateltu vaikuttavan kivun syntymiseen niiden tuottamien tulehdusvälittäjäaineiden kautta (Hu ym. 2012). Lisäksi laajentuva ontelo saattaa vaikuttaa asentotuntoratoihin, mikä johtaa toispuoleiseen lihassurkastumaan ja siten skolioosiin (Van Biervliet ym. 2004, Rusbridge ym. 2000).

Kaikki oireet eivät selity kuitenkaan syringomyeliolla, sillä myös sellaisilla koirilla, joilla todetaan vain Chiari-tyyppinen epämuodostuma, on havaittu oireita (Plessas ym. 2012, Rusbridge ja Jeffery 2008). Loderstedt ym. (2011) havaitsivat, että 25 %:lla oireilevista koirista ei todettu lainkaan syringomyeliata vaan ainoastaan Chiari-tyyppinen epämuodostuma. Ihmisillä jo lievän Chiari I -epämuodostuman on todettu aiheuttavan kipuoireita kuten päänsärkyä. Sen on ajateltu johtuvan pikkuaivojen tyräytymisestä johtuvasta aivorungon ja siellä sijaitsevan kolmoishermostumakkeen painautumisesta (Thimineur ym. 2002). Koirilla, joilla on todettu ainoastaan Chiari-tyyppinen epämuodostuma, oireet ovat tyypillisesti kasvojen hankaamista tai asennon vaihtamiseen liittyvää kipua. On siis ajateltu, että myös koirilla pelkkä aivorungon painautuminen voi aiheuttaa kipua (Rusbridge ja Jeffery 2008).

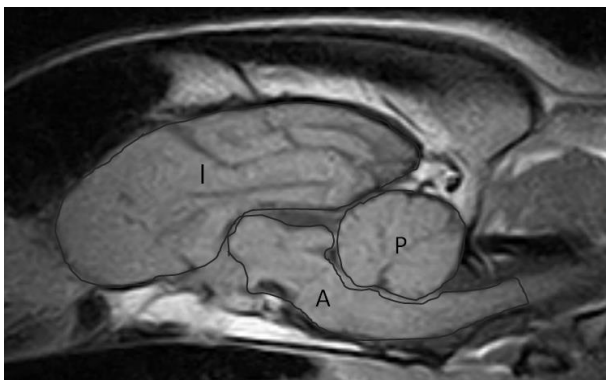
Vaikka oireiden esiintymisen ja vakavuuden on todettu olevan yhteydessä ontelon kokoon ja epäsymmetrisyyteen, ei oireiden ja magneettikuvien tulosten välillä ole pystytty luomaan selkeää selitystä (Cerde-Gonzalez ym. 2009a, Hu ym. 2012, Rusbridge ym. 2007). Monissa tutkimuksissa vain osan Chiari-tyyppistä epämuodostumaa ja

syringomyeliaa sairastavista koirista on havaittu oireilevan ja sairaus todetaan usein täysin oireettomana (Loderstedt ym. 2011, Lu ym. 2003, Rusbridge ym. 2007). Rusbridge ym. (2007) havaitsivat, että vain 35 % koirista, joilla havaittiin syringomyelia, näyttivät kipuoireita.

Chiari-tyyppiseen epämuodostumaan ja syringomyeliaan on yhdistetty myös käytösmuutoksia. Rutherford ym. (2012) tekivät kyselytutkimuksen, jossa he kartoittivat 122 koiran kivun voimakkuutta ja niiden kärsimiä käytöshäiriöitä. He havaitsivat muun muassa vieraspelon, eroahdistuksen ja epänormaalin voimakkaan kiintymyskäytöksen korreloivan kivun voimakkuuden kanssa. Voimakkaimmin kipuilevien koirien todettiin sietävän huonoiten rasitusta, ne eivät kyenneet rauhoittumaan normaalisti ja niiden elämänlaadun koettiin olevan huonompi. Tutkimuksen mukaan omistajat kuitenkin arvioivat koirien elämänlaadun olevan hyväksyttävällä tasolla (Rutherford ym. 2012).

### 2.6.3 Oireiden alkaminen

Oireiden alkamisikä voi vaihdella jopa 4,5 kuukaudesta 13 vuoteen (Dewey ym. 2004). Rusbridge ym. (2004) totesivat oireiden alkavan tyypillisimmin kuuden kuukauden ja kolmen ikävuoden välissä, vakavimmissa tapauksissa tyypillisesti ennen kahta ikävuotta. Ives ym. (2014) puolestaan havaitsivat oireilun alkaneen neljän ja seitsemän ikävuoden välillä (keskimäärin viidentenä ikävuotena). Isolla osalla koirista oireiden on todettu olevan eteneviä, usein hoidosta huolimatta (Plessas ym. 2012).



**Kuva 1.** Pitkittäisleikekuva terveiden aivoiden aivokuvasta. I = isoaiivot, P= pikkuaiivot, A = aivorunko

## 2.7 Diagnosointi

### 2.7.1 Magneettikuvaus

Chiari-tyyppinen epämuodostuma ja syringomyelia pystytään diagnosoimaan varmasti ainoastaan magneettikuvauksella (Rusbridge ym. 2006). Kuvauksessa koira makaa mahallaan kaula ojennettuna

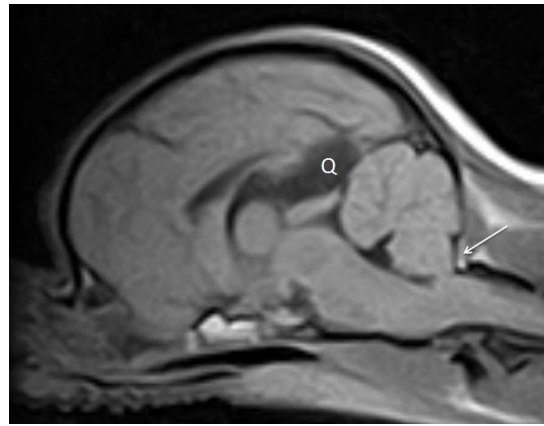
(Herrtage ym. 2012), jonka on kuitenkin todettu aliarvioivan Chiari-tyyppisen epämuodostuman vakavuutta. Upchurch ym. (2011) kuvasivat cavaliereja sekä ojennetulla että taivutetulla niskalla ja totesivat, että pikkuaivot tyräytyivät niska-aukosta merkittävästi voimakkaammin, kun kuvaus tehtiin pään normaalia asentoa vastaavassa kulmassa. Koska niskaa voi olla vaikea taivuttaa oikeaan kulmaan ja mahdollinen atlantoakσιαalinen subluksaatio voi vaarantaa potilaan hengen, jos niskaa taivutetaan liikaa, on päädytty siihen, että kuvaukset tehdään yleensä niska ojennettuna (Clare Rusbridgen internetsivut). Normaalit terveen koiran aivot on nähtävissä kuvassa 1 sivulla 20. Magneettikuvissa Chiari-tyyppinen epämuodostuma havaitaan takaraivoluun sisäänpäin painautumisena, jonka takia kallon takakuoppa voi vaikuttaa normaalia pienemmältä. Pikkuaivot eivät ole normaalin pyöreät, vaan sisäänpäin painautuneet ja työntyvät joko niska-aukon tasalle tai sen läpi (kuva 2., s. 22) (Dewey ym. 2004, Rusbridge ym. 2000). Syringomyelia havaitaan vaihtelevan kokoisina nesteentäyteisinä onteloina, jotka ovat jollain tavalla yhteydessä selkäytimen keskuskanavaan. Neste onteloiden sisällä näyttää samanlaiselta kuin aivoselkäydinneste (Levine 2004). Jos koiralla esiintyy toispuoleista hartialueen raapimista, magneettikuvauksessa voidaan havaita ontelon olevan laajentunut samaiselle puolelle selkäydintä, jolla raapiminen ilmenee (Rusbridge ym. 2000).

Magneettikuvissa voidaan panna merkille myös muita löydöksiä, jotka johtuvat pääosin Chiari-epämuodostumasta ja sen aiheuttamasta aivoselkäydinnestekierron häiriöistä, kuten pikkuaivojen tyräytymisen aiheuttama aivorungon ja lukinkalvonontelon painuminen niska-aukon kohdalla. Tyräytyminen saattaa lisäksi aiheuttaa ydinjatkoksen venymisen ja vääntymisen (ns. medullary kinking), joka havaitaan epänormaalina mutkana heti selkäytimen alussa. (Dewey ym. 2004, Rusbridge ym. 2000) Chiari-tyyppisen epämuodostuman aiheuttaman aivoselkäydinnesteen kierron häiriöiden on ajateltu olevan yhteydessä myös aivokammioiden laajenemiseen (Driver ym. 2010a,b). Magneettikuvauksessa löydetäänkin usein myös epänormaalien suuret aivokammiot (Rusbridge ym. 2000).



### 2.7.2 Muut kuvantamisen menetelmät

Magneettikuvauksen lisäksi muita kuvantamisen menetelmiä on myös pyritty soveltamaan Chiari-tyyppisen epämuodostuman ja syringomyelian diagnosoimiseksi. Rusbridge ym. (2009) kehittivät griffon bruxellois -rodulle kallon röntgenkuvaukseen perustuvan menetelmän, jota voidaan käyttää erottamaan terveet koirat sellaisista, joilla voidaan epäillä Chiari-tyyppistä epämuodostumaa. Menetelmässä koirien



**Kuva 2.** Sivuttaisleikekuva asteen 2 Chiari-tyyppistä epämuodostumaa sairastavan petit brabanconin aivoista. Pikkuaivot tyräytyvät niska-aukkoon (nuoli) ja aivoissa on havaittavissa hyvänlaatuisen sivulöydös, quadrigeminaalinen kysta (Q)

kalloista otetaan sivukuvat, joista lasketaan kallon pohjan ja takaraivoluun kokojen suhteita (Rusbridge ym. 2009). Couturier ym. (2008) tutkivat puolestaan ultraäänen käyttöä Chiari-tyyppisen epämuodostuman ja syringomyelian diagnosoimisessa. Epämuodostumaa he eivät pystyneet toteamaan, mutta suuri ontelo selkäytimessä oli mahdollista löytää. He totesivatkin, että ultraäänellä voisi olla käyttöä tyypillisesti oireilevien koirien diagnosoimisessa (Couturier ym. 2008). Toisaalta Shmidt ym. (2008) pystyivät kuvantamaan Chiari-tyyppisen epämuodostuman hyvinkin tarkasti ultraäänellä, mutta eivät onteloa selkäytimessä. He tekivät ultraäänitutkimuksen yleisanestesiassa, toisin kuin Couturier ym. (2008) (Schmidt ym. 2008). Marino ym. (2012) totesivat, että magneettikuvauksen lisäksi koirille voitaisiin tehdä myös tietokonetomografiakuvaus. He havaitsivat tutkimuksessaan, että kallon ja selkärangan liitoskohdan epämuodostumat saattavat aiheuttaa pikkuaivojen painautumista, joka voidaan magneettikuvissa tulkita Chiari-tyyppiseksi epämuodostumaksi (Marino ym. 2012). Äskettäisessä tutkimuksessa Kromhout ym. (2015) kuvasivat cavalierien aivoja sekä magneetti- että tietokonetomografiakuvausella. He havaitsivat, että tietokonetomografialla oli mahdollista havaita Chiari-tyyppinen epämuodostuma yhtä tarkasti kuin magneettikuvauksellakin. Syringomyelian diagnosoimiseen tietokonetomografia ei kuitenkaan sovellu (Kromhout ym. 2015).

## 2.8 Hoito

### 2.8.1 Konservatiivinen hoito

Parantavaa hoitoa Chiari-tyyppiselle epämuodostumalle ja syringomyelialle ei ole ja oireiden vähentäminenkin on joskus haastavaa. Ensisijainen hoito on yleensä kipulääkitys, jonka toteuttamiseen on useita eri vaihtoehtoja. Minkään lääkityksen ei ole kuitenkaan tieteellisesti todistettu tehoavan epämuodostuman tai syringomyelian aiheuttamaan hermokipuun (Rusbridge ja Jeffery 2008). Hoidon suunnittelu alkaa kivun mahdollisen syyn selvittämisestä. Jos magneettikuvauksessa todetaan selkäytimen yläsarveen ylettyvä ontelo tai koiralla on selkeitä hermokipuoireita, kuten toispuoleista raapimista tai allodyniaa, kipulääkkeeksi valitaan jokin hermokipuun vaikuttava kipulääke, kuten gabapentiini tai pregabaliini. Jos onteloa ei havaita tai koiralla on muunlaista kipuoireilua, kuten äkinäisiä kiljahduksia, käytetään tulehduskipulääkkeitä. Kipulääkkeiden rinnalla voidaan käyttää lisäksi aivoselkäydinnesteen määrään vaikuttavia lääkkeitä kuten protonipumppuinhibiittoreita (Rusbridge 2013).

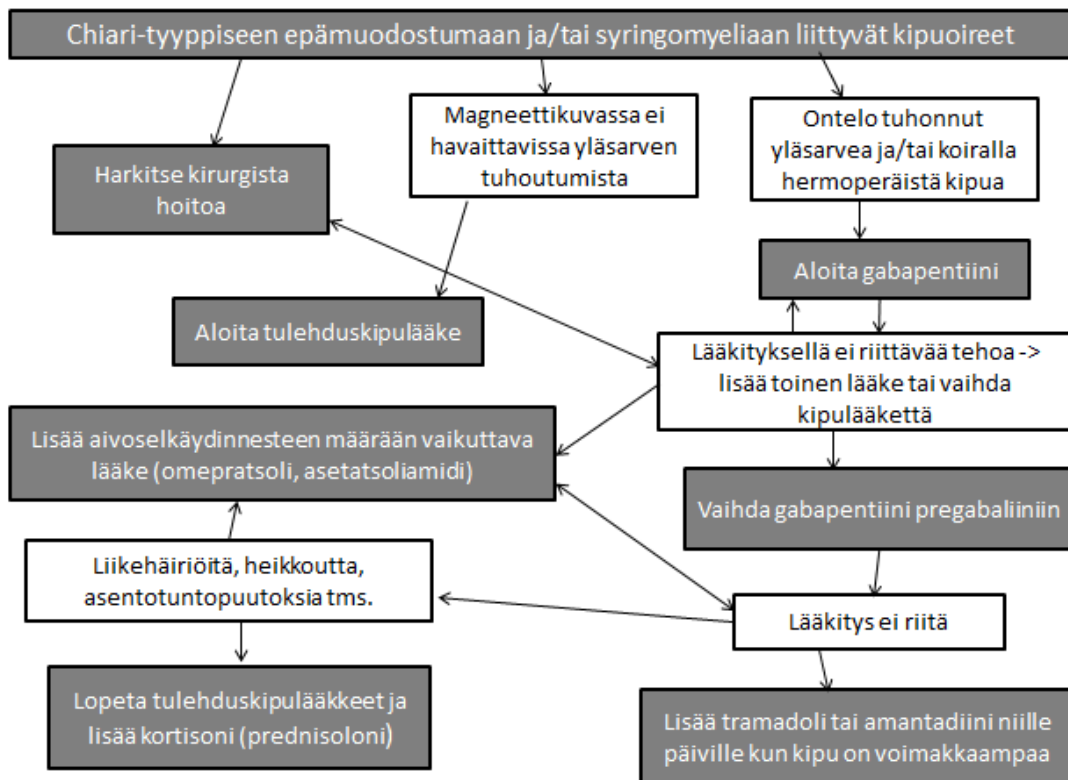
Gabapentiini on yleensä ensimmäinen vaihtoehto syringomyeliasta johtuvan hermokivun hoitoon (Rusbridge 2013). Sen tehosta koirien kivunhoidossa ei ole selvää näyttöä (KuKanich 2013), mutta rotilla sen on todettu auttavan erinomaisesti hermoperäiseen kipuun (Coderre ym. 2005). Lisäksi se on huomattavasti edullisempaa kuin sitä vastaava lääke pregabaliini. Myöskään pregabaliinin tehosta koirilla ei ole tieteellistä näyttöä (KuKanich 2013), mutta ihmisillä sen on todettu toimivan hyvin hermoperäisen kivun hoidossa (Shneker ja McAuley 2005). Molemmat lääkkeitä ovat GABA:n analogeja ja vaikuttavat muun muassa substanssi P:n ja glutamaatin erittymiseen (Coderre ym. 2005, KuKanich 2013, Shneker ja McAuley 2005). Gabapentiini aloitetaan annoksella 10 mg/kg kahdesti päivässä ja sitä voidaan nostaa jopa annokseen 20 mg/kg kolmesti päivässä. Jos tämä ei riitä, voidaan vaihtaa pregabaliiniin, joka aloitetaan annoksella 5 mg/kg kahdesti päivässä ja se voidaan nostaa annokseen 10 mg/kg kahdesti päivässä (Rusbridge 2013).

Pregabaliinin rinnalla voidaan käyttää joko tramadolia tai amantadiinia kivun akutisoituessa (Rusbridge 2013). Tramadolien sopivuutta koirille kivunhoidossa on

tutkittu enemmän kuin gabapentiinia ja pregabaliinia. Sen on todettu toimivan esimerkiksi nivelrikosta aiheutuvan kivun hoidossa (Malek ym. 2012), mutta koiralla sen plasmapitoisuudet eivät nouse samanlaisiksi kuin ihmisellä (Kukanich ja Papich, 2011). Vaste opioideihin ja niiden annos vaihtelevat yksilöittäin, minkä takia niiden käyttö voi olla haastavaa (Rusbridge ja Jeffery 2008). Ainoana lääkkeenä amantadiinin tehoa kivunhoidossa ei koirilla ole tutkittu, mutta sen on todettu parantavan hoitotulosta yhdistettynä meloksikaamiin (Kukanich 2013, Lascelles ym. 2008). Tramadolinn annostuksena käytetään 2 - 5 mg/kg kahdesta neljään kertaan päivässä. Amantadiinin annos on 3 - 5 mg/kg kerran päivässä (Rusbridge 2013).

Jos Chiari-tyyppinen epämuodostuma todetaan ilman syringomyeliaa, mutta koiralla havaitaan rauhattomuutta tai muuta kipuun viittaavaan, kivunhoito aloitetaan yleensä tulehduskipulääkkeellä. COX-2 -inhibitiolla on havaittu mahdollisesti olevan tehoa myös hermoperäiseen kipuun, joten spesifisesti juuri COX-2 entsyymiä estävät koksibit saattavat toimia vähemmän spesifisiä tulehduskipulääkkeitä paremmin (Rusbridge ja Jeffery 2008, Takahashi ym. 2005).

Etenkin, jos kipulääkkeillä ei saada riittävää apua, niiden rinnalle voidaan lisätä jokin aivoselkäydinnesteen muodostumiseen vaikuttava lääke. Tällaisia ovat mm. protonipumpuninhibiittori omepratsoli ja karboanhydraasiestäjä asetatsoliamidi (Carrion ym. 2001, Lindvall-Axelsson ym. 1992). Näillä pyritään pienentämään mahdollisesti aivoselkäydinnestekierron häiriöistä johtuvaa kipua (Rusbridge ym. 2006). Omepratsolin annostuksena käytetään 0,5 - 1,5 mg/kg kerran päivässä ja asetatsoliamidin annostuksena 4 - 8 mg/kg kaksi tai kolme kertaa päivässä (Rusbridge 2013). Jos koiralla esiintyy koordinaatiohäiriöitä, heikkoutta tai asentotuntopuutoksia, voidaan myös aloittaa kortisonihoito. Tällöin mahdollinen tulehduskipulääke on lopetettava (Rusbridge 2013). Mahdolliset hoitovaihtoehdot ovat koottu kaavioon 1 sivulla 25.



**Kaavio 1.** Hoitoprotokolla. Muokattu Clare Rusbridgen hoito-ohjeista (Rusbridge 2013)

Plessas ym. (2012) tekivät seurantatutkimuksen koirista, joita hoidettiin Chiari-tyyppisen epämuodostuman ja/tai syringomyelian takia gabapentiinilla, pregabaliinilla, tulehduskipulääkkeillä tai näiden yhdistelmillä. Kolmella neljäsosalla tutkimuksen koirista oireet pahenivat seurantajakson aikana ja yhdellä neljäsosalla oireet helpottuivat tai pysyivät samoina. Osalla toispuoleisesta raapimisesta kärsivistä koirista oireet loppuivat kokonaan. Suurin osa ei siis saanut hoidosta apua, mutta omistajien arvion mukaan koirien elämänlaatu säilyi kuitenkin hyväksyttävänä (Plessas ym. 2012).

### 2.8.2 Kirurginen hoito

Jos lääkkeellinen hoito ei auta riittävästi tai sairauden etenemistä halutaan hidastaa, voidaan tilannetta mahdollisesti helpottaa leikkauksella (Dewey ym. 2005, Rusbridge 2007). Leikkauksella voidaan joko pyrkiä helpottamaan pikkuaivojen tyräytymisestä aiheutuvaa niska-aukon ahtautumista ja siten myös pienentämään mahdollisen ontelon kokoa selkäytimessä tai vaihtoehtoisesti suoraan poistamaan neste selkäytimen ontelosta (Dewey ym. 2005, Motta ja Skerritt 2012).

### ***Niska-aukon dekompressioleikkaus***

Yleisin käytössä oleva tekniikka on niin sanottu niska-aukon dekompressioleikkaus (*foramen magnum decompression, FMD*), jossa takaraivonluusta poistetaan pala niin, että niska-aukko suurenee. Lisäksi poistetaan osa kantajanikaman dorsaalikaarta ja takaraivonluun ja kantajanikaman yhdistävä kalvo (atlanto-occipital membrane). Luiden alta paljastuvat aivokalvot, kovakalvo ja lukinkalvo viilletään auki ristikkäin tai pystysuuntaan. Ne joko jätetään sellaisenaan auki, poistetaan kokonaan, marsupialisoidaan ympäröiviin lihaksiin tai niiden päälle ommellaan kuvuksi kollageenikalvoa. Leikkausalueen päälle asetetaan lopuksi gelatiinisieni verenvuodon tyrehdyttämiseksi (Dewey ym. 2005, Rusbridge 2007). Dewey ym. (2005) totesivat, että kalvojen poistaminen aiheutti usein runsasta arpikudoksen muodostumista leikkausalueelle, mikä johti usein uusintaleikkaukseen. Tämän takia he suosivat mieluummin marsupialisaatiota. Vähentääkseen edelleen arpikudoksen muodostumista Dewey ym. (2007) kehittivät FMD-leikkauksesta muunnelman, jossa takaraivosta ja atlaksen dorsaalikaaresta poistettiin osat kuten normaalistikin, mutta takaraivoon muodostuneen aukon päälle kiinnitettiin titaaniverkosta ja polymetyylimetakrylaatista (PMMA) valmistettu takaraivon uudelleen muotoileva levy. Yksikään tutkimukseen osallistunut koira ei joutunut uudelleen leikkaukseen liiallisen arpikudoksen muodostumisen takia (Dewey ym. 2007).

FMD-leikkauksen tehokkuudesta Chiari-tyyppisen epämuodostuman ja syringomyelian hoidossa on ristiriitaista tietoa. Tutkimuksissa jopa 80 %:lla koirista oireet ovat helpottaneet, mutta vain harvalla ne ovat poistuneet kokonaan. Yhdessäkään tutkimuksessa leikkaus ei ole johtanut selkäytimen ontelon tyhjenemiseen. Osalla koirista oireet ovat pahentuneet leikkauksen jälkeen ja monesti parantuneiden koirien oireet palaavat usein kuukausien, joskus vuosien päästä leikkauksesta, minkä takia ne voivat vaatia uusintaoperaation (Dewey ym. 2005, Rusbridge 2007). Juuri liiallisen arpikudoksen muodostumisen leikkausalueella on epäilty aiheuttavan alueen ahtautumisen uudelleen ja oireiden palaamisen (Dewey ym. 2005, 2007, Rusbridge 2007). Koska leikkauksella ei ole onnistuttu poistamaan onteloa selkäytimestä, tutkijat ovat myös kyseenalaistaneet aivoselkäydinnestekierron häiriön ainoana onteloiden muodostumisen aiheuttajana. He ovat kuitenkin epäilleet, että leikkauksella ontelon

laajenemista ja sairauden etenemistä voitaisiin hidastaa (Rusbridge 2007). Vaikka leikkauksen on todettu olevan turvallinen, kun sen suorittaa osaava neurologi tai kirurgi, se ei kuitenkaan todennäköisesti poista oireita kokonaan ja koira voi vaatia jatkuvaa kipulääkitystä leikkauksesta huolimatta (Dewey ym. 2005, 2007, Rusbridge 2007).

### ***Oikovirtausyhteys syringomyeliaontelosta lukinkalvononteloon***

Toisella, vähemmän käytössä olevalla tekniikalla pyritään vaikuttamaan suoraan selkäytimen onteloon. Syringomyeliaontelon ja lukinkalvonontelon välille asennetaan oikovirtausyhteys, jonka tarkoituksena on johtaa neste ontelosta lukinkalvononteloon ja näin ontelon pitäisi pienentyä tai poistua kokonaan. Tekniikkaa käsittelevässä tutkimuksessa 81,8 %:lla koirista neurologiset oireet helpottuivat ja ainakin osalla koirista ontelo pieneni heti operaation jälkeen, mutta tälläkään tekniikalla ontelo ei pitkäaikaisseurannassa poistunut kokonaan ja osa koirista vaati tai olisi vaatinut uusintaleikkauksen toimimattoman oikovirtausyhteyden vuoksi. Tutkijat kuitenkin ehdottivat, että leikkaus voisi tuoda helpotusta ainakin niille koirille, joilla FMD ei tuo haluttua tulosta (Motta ja Skerritt 2012).

## **2.9 Ennuste**

Sekä keskushermoston muutosten että oireiden on todettu olevan eteneviä, joten sairastuneiden tilanne pahenee usein ajan myötä (Driver ym. 2012, Plessas ym. 2012). Sairauden on todettu johtavan usein eutanasiaan. Thofner ym. (2014) tutkimuksessa syringomyelian oireet olivat suora syy eutanasiaan 20 %:ssa tapauksia. Plessas ym. (2012) tutkimuksessa vain yksi neljäsosa tutkimuksen koirista paranivat kipulääkityksen avulla. Lopuilla koirista oireet pysyivät samoina tai pahenivat seurantajakson aikana. Syringomyelia diagnoosin saaneilla koirilla ennuste on siis varauksellinen riippuen luonnollisesti muutosten ja oireiden vakavuudesta.

## **2.10 Perinnöllisyys**

Cavaliereilla Chiari-tyyppisen epämuodostuman ja syringomyelian on todettu olevan periytyvää, mutta tarkkaa periytymistapaa ei ole vielä saatu selville (Lewis ym. 2010,

Rusbridge ja Knowler 2003, 2004). Cavalier kingcharlesinspanieli rotuna on luotu 1920-luvulla. Ensimmäisinä vuosikymmeninä rodussa käytettiin lähes ainoastaan linjalostusta, jossa jälkeläiset astutettiin aina vanhempien tai isovanhempien kanssa. Tällä tavalla saatiin esille tiettyjä haluttuja ominaisuuksia ja päästiin eroon joistain perinnöllisistä sairauksista. Todennäköisesti se kuitenkin aiheutti muiden perinnöllisten sairauksien esiintuloa (Rusbridge ym. 2005). Syringomyeliaa sairastavien cavalierien onkin todettu periytyvän pääosin kuudesta esivanhemmasta (Rusbridge ja Knowler 2004).

Lewis ym. (2010) tutkimuksessa syringomyelian laskennalliseksi periytyvyydeksi eli heritabiliteetiksi saatiin 0,37 (saa arvoja väliltä 0 - 1). Uusimmissa tutkimuksissa periytyvyydeksi on saatu jopa 0,81 (Thøfner ym. 2014). Periytymistä ei kuitenkaan ole saatu selvitettyä. Tutkimuksissa on havaittu, että terveiden vanhempien jälkeläiset voivat sairastua, joten periytyminen näyttäisi olevan resessiivistä eli väistyvää (Rusbridge ja Knowler 2004). Toisaalta on havaittu myös, että sairaiden vanhempien jälkeläiset voivat olla terveitä, mikä pois sulkee edelleen dominoivan eli vallitsevan periytymisen, mutta myös yksinkertaisen väistyvän periytymisen (Lewis ym. 2010). Sairautta esiintyy tasaisesti kummallakin sukupuolella, mutta sukupuolikromosomeihin liittyvää periytymistä ei olla pystytty sulkemaan pois (Rusbridge ja Knowler 2004). Sairaudella näyttäisi olevan myös taipumus pahentua sukupolvesta toiseen. On havaittu, että jälkeläisten oireet alkavat usein aikaisemmin kuin vanhempiensa. Usein vanhempien oireet saatetaan havaita vasta jälkeläisten oireiden alkamisen jälkeen (Rusbridge ja Knowler 2004). Näiden tulosten perusteella on siis ajateltu, että periytyminen on todennäköisesti autosomaalista väistyvää, mutta siihen todennäköisesti liittyy enemmän kuin yksi geeni (Lewis ym. 2010, Rusbridge ja Knowler 2004).

## **2.11 Jalostus**

Koska syringomyelia on vakava tauti ja sen esiintyvyys cavaliereilla on niin suurta, sen vähentämiseksi on pyritty luomaan jalostusohjeita. Tähän liittyy kuitenkin paljon erilaisia ongelmia. Koska cavalierien, kuten monien muidenkin rotukoerien, geneettinen vaihtelevuus on hyvin pientä ja syringomyelian esiintyvyys voi olla jopa 70

% populaatiosta, on jalostukseen käyttökelpoisten koirien löytäminen vaikeaa etenkin, jos kaikki syringomyeliaa sairastavat koirat suljettaisiin pois jalostuksesta (Knowler ym. 2011, Parker ym. 2011, Rusbridge ja Knowler 2004, Rusbridge ym. 2005). Hyvin pienen geneettisen vaihtelevuuden vuoksi on myös riski sille, että pyrittäessä jalostamaan syringomyeliaa pois muut cavalierien perinnölliset sairaudet, kuten hiippaläpän rappeuma (mitral valve disease, MVD) ja epilepsia, saattaisivat puolestaan lisääntyä populaatiossa (Rusbridge ja Knowler 2004). On siis pyritty luomaan sellaiset jalostusohjeet, joiden mukaan myös oireettomien syringomyeliaa sairastavien koirien käyttö on mahdollista. Tässäkin on kuitenkin omat ongelmansa. Koska magneettikuvaus on kallis eikä edelleenkään kaikkien kasvattajien saatavilla ja vaatii anestesian, jolla on aina omat riskinsä, ei kaikkia jalostukseen käytettäviä koiria tutkita. Tällöin niiden todellista tilannetta ei tiedetä, koska myös oireettomilta koirilta voidaan magneettikuvauksessa löytää syringomyelia. Lisäksi kasvattajat haluavat yleensä käyttää jalostukseen nuoria yksilöitä, mutta koska syringomyelian oireet saattavat alkaa vasta myöhemmällä iällä, ei nuorten yksilöiden todellisesta oireettomuudesta voida olla varmoja (Knowler ym. 2011).

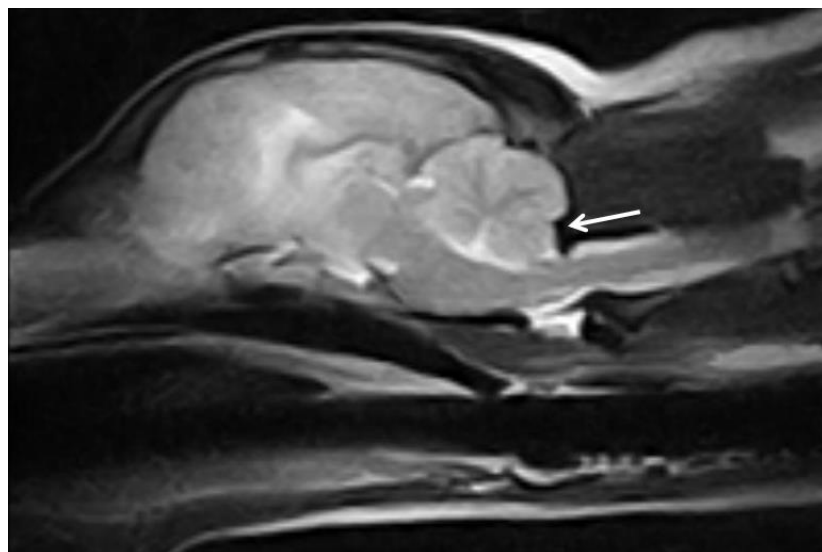
### **2.11.1 Seulontatutkimukset**

Jalostusta varten cavaliereille on kehitetty magneettikuvauksella tehtävät seulontatutkimukset. Diagnoosi tehdään aivoista ja selkäytimestä kuvatuista T1- ja T2-painotteisista pitkittäisleike- (sagittaalikuvat) ja poikittaisleikekuvista (transversaalikuvat). Kuvien tulee ylettyä vähintään talamuksen puoliskojen liitoskohdasta (intertalaminen adheesio) vähintään neljännen ja viidennen nikaman nikamaväliin (Herrtage ym. 2012). Koko selkäydintä ei yleensä kuvata, mikä saattaa aliarvioida mahdollisen syringomyelian vakavuuden (Loderstedt ym. 2011). Loderstedt ym. (2011) tutkimuksessa havaittiin kuitenkin, että koirilla, joilla havaittiin syringomyeliaa, oli aina jonkin asteinen ontelo myös kaularangan alueella. Tämän takia seulontatutkimuksissa kuvataan ainoastaan kaularangan alue.

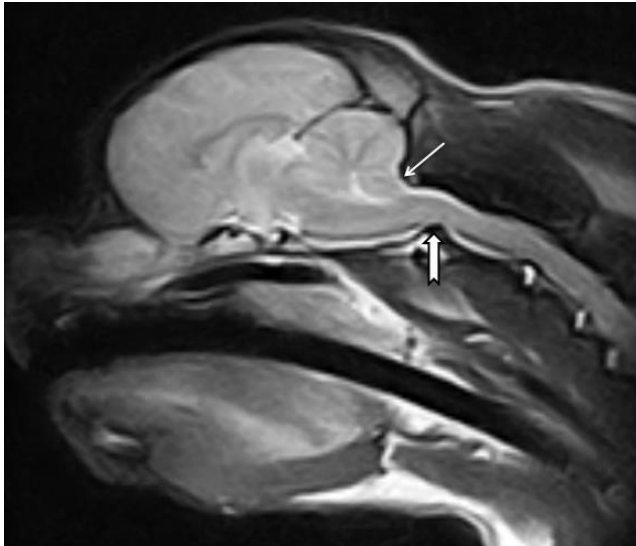


### ***Muutosten luokittelu***

Magneettikuvien perusteella koirat voidaan luokitella riippuen Chiari-tyyppisen epämuodostuman ja syringomyelian vakavuudesta. Suomessa käytössä oleva Suomen Kennelliiton luokittelu pohjautuu Clare Rusbridgen luomaan British Veterinary Association:in Chiari-tyyppisen epämuodostuman ja syringomyelian erilliseen kolmiportaiseen luokitteluun (Herrtage ym. 2012). Asteikon luokat ovat sekä epämuodostumalle että syringomyelialle nolasta kahteen (CM0 - CM2 ja SM0 - SM2) ja ne on kuvattu taulukossa 1. CM0 tarkoittaa normaaleja aivoja, joissa pikkuaivot ovat pyöreät ja niitä ympäröi aivoselkäydinneste. CM1-luokassa pikkuaivot ovat painautuneet sisäänpäin, mutta niiden ja takaraivonluun väliin jää vielä aivoselkäydinnestettä (kuva 3.). Jos pikkuaivot työntyvät niska-aukkoon tai sen läpi, annetaan niille arvo CM2 (kuva 4., s. 31). Syringomyelian luokittelussa SM0 tarkoittaa normaalia selkäydintä, jossa keskuskanava on normaalin kokoinen (läpimitta < 1 mm). SM1-tapauksessa keskuskanava on lievästi laajentunut niin, että sen läpimitta on 1 - 1,9 mm. Tällöin puhutaan niin sanotusta keskuskanavan laajentumasta. Jos keskuskanavan suurin mitattavissa oleva läpimitta on 2 mm tai yli, saa se arvon SM2. SM2-luokkaan kuuluu myös, jos selkäytimessä havaitaan keskuskanavan ulkopuolisia onteloita (Herrtage ym. 2012, Syringomyeliaohje, Kennelliitto 2013). Lisäksi merkitään mahdollinen sivuaivokammioiden laajeneminen myös kolmiportaisella luokittelulla V0



**Kuva 3.** Pitkittäisleikekuva asteen 1 Chiari-tyyppistä epämuodostumaa sairastavan parsonrusselinterrierin aivoista. Takaraivonluu painaa pikkuaivoja (nuolen kohta), jolloin ne menettävät normaalin pyöreän muotonsa.



**Kuva 4.** Pitkittäisleikekuva asteen 2 Chiari-tyyppistä epämuodostumaa sairastavan bostoninterrierin aivoista. Pikkuaiivot ovat painuneet ja tyräytyvät ulos niska-aukosta (ohut nuoli). Lisäksi kuvassa on havaittavissa ns. medullary kinking (paksu nuoli).

- V2. V0 tarkoittaa sellaisia aivokammioita, joiden läpimitta on pienempi kuin aivokuoren mitattuna aivonselkäydinnesteveiemäriin kohdalta otetusta aivojen poikkaisleikkeestä. V1-luokassa läpimitta on yhtä suuri ja V2-luokassa suurempi kuin aivokuoren läpimitta. Myös mahdollinen keskikorvien sisältö merkitään (Syringomyeliaohje, Kennelliitto 2013). Luokitteluohjeet ovat koottu taulukkoon 1 sivulla 32.

### 2.11.2 Jalostusohjeet

Ensimmäiset viralliset jalostusohjeet annettiin vuonna 2007 ja ne perustuivat koiran ikään ja magneettikuvien löydöksiin (Cappello ym. 2007). Koirat jaettiin iän mukaan yli ja alle 2,5-vuotiaiksi ja syringomyelian suhteen otettiin huomioon vain se, havaittiinko magneettikuvauksessa yli 2 mm onteloa. Näiden perusteella luotiin viisi luokkaa: A-luokan koirat olivat yli 2,5-vuotiaita, joilla ei havaittu onteloa; C-luokan koirat alle 2,5-vuotiaita, joilla ei havaittu onteloa; D-luokan koirat yli 2,5-vuotiaita oireettomia, joilla havaittiin ontelo; E-luokan alle 2,5-vuotiaita, joilla havaittiin ontelo ja F-luokkaan kuuluivat oireilevat koirat. Ohjeiden mukaan E- ja F-luokan koirat jätetään jalostuksen ulkopuolelle kokonaan. A-luokan koiria voi astuttaa C- ja D-luokan koirilla ja C- ja D-luokan koiria ainoastaan A-luokan koirilla (Cappello ym. 2007). Ohjeet on koottu Taulukkoon 2. Knowler ym. (2011) tekivät tutkimuksen, jossa pyrittiin selvittämään edellä mainittujen jalostusohjeiden käytännöllisyyttä ja toimivuutta. He havaitsivat, että kasvattajat käyttivät paljon koiria, joita ei oltu tutkittu magneettikuvauksella. Oli hyvin yleistä, että tällainen koira yhdistettiin jopa D-luokan koiran kanssa. A-luokan koiria käytettiin noin 50 %:ssa astutuksia. He totesivat, että terveitä pentuja saatiin todennäköisimmin vanhemmista, joista molemmat olivat terveitä ja sairaita pentuja saivat vanhemmat, joilla molemmilla oli todettu syringomyelia. Sitä, millä todennäköisyydellä pennut olivat sairaita, jos toisen vanhemmista tilaa ei tiedetty, ei

pystytty selvittämään. Tutkijat totesivat, että kyseinen ohje on todennäköisesti käyttökelpoinen syringomyelian esiintymisen pienentämiseen, mutta niiden avulla sairaita yksilöitä ei täysin pystytä poistamaan populaatiosta (Knowler ym. 2011). Tutkimuksen perusteella Knowler ym. (2011) ehdottivat joitakin muutoksia jalostusohjeisiin. Ensinnäkin he huomauttivat, että jalostukseen tulisi käyttää ainoastaan kuvattuja yksilöitä. Kuvaus olisi myös paras suorittaa vähintään kolmen

vuoden iässä. Toiseksi, jotta syringomyelian esiintyvyyttä saataisiin tehokkaasti laskettua, astutuksissa tulisi aina käyttää vähintään yhtä täysin tervettä koiraa. Heidän mielestään myös pelkkä keskuskanavan laajentuma tulisi ottaa huomioon. Lisäksi, jos halutaan käyttää syringomyeliaa sairastavaa koiraa, olisi toinen vanhemmista valittava niin sanotun laskennallisen jalostusarvon pohjalta (Knowler ym. 2011). Myös Lewis ym. (2010) totesivat, että paras tapa syringomyelian vähentämiseen olisi käyttää laskennallista jalostusarvoa, joka on tilastollisesti laskettu arvo sille, kuinka todennäköisesti yksilö siirtää sairautta aiheuttavan perimän jälkeläisilleen. Se pystytään laskemaan myös sellaisille koirille, joita ei ole magneettikuvattu, jos sen sukulaiset on kuvattu (Lewis ym. 2010).

Nykyiset etenkin englannissa käytössä olevat jalostusohjeet pohjautuvat vuoden 2006 ohjeisiin, mutta niitä on tarkennettu uusimpien tutkimustulosten perusteella. Nykyisissä ohjeissa ikäluokkia on kolme: 1 - 3-vuotiaat, 3 - 5-vuotiaat ja yli 5-vuotiaat. Niissä otetaan myös huomioon kaikki syringomyelian kolme luokkaa, jotka on kuvattu edellä. Myöskään näissä ohjeissa oireilevien koirien käyttö ei ole sallittua. Myös 1 - 3-vuotiaat koirat, joilla on todettu luokan SM2 syringomyelia, jätetään pois kokonaan.

**Taulukko 1.** Magneettikuvien löydösten luokittelu. Muokattu Suomen Kennelliiton Chiari-tyyppisen epämuodostuman ja syringomyelian luokitteluohjeista.

CM0	normaali, pikkuaivot pyöreät
CM1	pikkuaivot painautuneet, mutta niiden takana aivoselkäydinnestettä
CM2	pikkuaivot työntyneet niska-aukkoon tai siitä läpi
SM0	normaali, keskuskanava < 1mm
SM1	keskuskanavan läpimitta 1 - 1,9 mm
SM2	keskuskanavan läpimitta ≥ 2mm
V0	aivokammion läpimitta pienempi kuin aivokuoren
V1	aivokammion läpimitta yhtä suuri kuin aivokuoren
V2	aivokammion läpimitta suurempi kuin aivokuoren

Täysin terveitä saa astuttaa kaikkien muiden luokkien kanssa (Herrtage ym. 2012).

Parien valintaohjeet on koottu Taulukkoon 3.

**Taulukko 2.** Vuoden 2007 jalostusohjeet (Cappello ym. 2007)

Luokka	Ikä	Syringomyelia	Astutus
A	Yli 2,5 v	Ei havaittavissa tai < 2mm	A, C, D
C	Alle 2,5 v	keskuskanavan laajentuma	A
D	Yli 2,5 v	Havaittavissa - oireeton	A
E	Alle 2,5 v	Havaittavissa - oireeton	Ei jalostukseen
F		Oireileva	Ei jalostukseen

**Taulukko 3.** Nykyiset British Veterinary Assosiationin jalostusohjeet. Muokattu BVA:n ohjeista. Numerot 0 - 2 kuvaavat syringomyelian asteita ja kirjaimet a - c ikäluokkia. Rastit kuvaavat mahdollisia astutukseen käytettäviä pareja. (Herrtage ym. 2012)

Ikä	SM aste	Normaali			Keskuskanavan laajentuma			Syringomyelia		
		0a	0b	0c	1a	1b	1c	2a	2b	2c
>5	0a	x	x	x	x	x	x	x	x	Ei jalostukseen
3 - 5	0b	x	x	x	x					
1 - 3	0c	x	x		x					
>5	1a	x	x	x	x	x	x	x	x	
3 - 5	1b	x			x					
1 - 3	1c	x			x					
>5	2a	x			x					
3 - 5	2b	x			x					
1 - 3	2c	x			x					
Oireilevat	Ei jalostukseen									

## **3 Tutkimuksellinen osa**

### **3.1 Aineisto ja menetelmät**

#### **3.1.1 Aineisto**

Aineistona tutkimuksessa käytettiin Helsingin Yliopiston Yliopistollisen pieneläinsairaalan neurologian klinikalla aivojen ja selkäytimen magneettikuvauksessa käyneiden koirien magneettikuvia aikaväliltä syyskuu 2008 – elokuu 2013. Aineistoon valittiin mukaan koirat, joiden aivoista oli vähintään poikittais- ja pitkittäisleikkauskuvat ja selkäydin näkyi vähintään ensimmäisen kaulanikaman matkalta. Tutkimukseen otettiin mukaan kaikki sellaiset rodut, jonka edustajia oli kolme tai enemmän. Aineiston ulkopuolelle jätettiin cavalier kingcharlesinspanielit, koska niillä on useissa tutkimuksissa osoitettu esiintyvän Chiari-tyyppistä epämuodostumaa ja syringomyeliaa ja tutkimuksen tavoitteena oli selvittää sairauksien esiintymistä muilla roduilla. Lisäksi tutkimuksen ulkopuolelle jätettiin chihuahuat, koska tiedekunnassa oli meneillään tutkimus niillä esiintyvistä Chiari-tyyppisestä epämuodostumasta ja syringomyeliasta.

#### **3.1.2 Menetelmät**

Jokaisesta kuvasta arvioitiin Chiari-epämuodostuman ja syringomyelian aste sekä mahdollinen aivokammioiden laajeneminen.

Chiari-epämuodostuman aste arvioitiin Kennelliiton kolmiportaisella arviointiasteikolla (Syringomyeliaohje, Kennelliitto, 2013). Arviointiin käytettiin pääasiassa aivojen pitkittäisleikkauskuvaa keskiviivasta. Asteikon arvot perustuvat pikkuaivojen muotoon, aivoselkäydinnesteen esiintymiseen kallon ja pikkuaivojen välissä sekä pikkuaivojen mahdolliseen tyräytymiseen niska-aukosta. Normaaleiksi aivoiksi (arvo 0) luokiteltiin muodoltaan täysin pyöreät pikkuaivot, joiden ympärillä oli tasaisesti aivoselkäydinnestettä. Arvon 1 saivat aivot, joissa pikkuaivojen muoto ei ollut täysin pyöreä, vaan takaraivonluu teki niihin painauman. Aivoselkäydinnestettä oli yhä nähtävissä pikkuaivojen ja kallon takaosan välillä. Pikkuaivot eivät kuitenkaan tyräytyneet niska-aukosta. Arvon 2 saivat aivot, joissa pikkuaivot tyräytyivät niska-

aukkoon tai sen läpi. Syringomyelian aste arvioitiin myös kolmiportaisella arviointiasteikolla (Syringomyeliaohje, Kennelliitto 2013). Arviointiin käytettiin ensisijaisesti selkäytimen poikittaisleikekuvaa, mutta mikäli tätä ei ollut saatavilla käytettiin dorsaalileikettä. Siinä arvostelun perusteena oli ainoastaan selkäytimen keskuskanavan laajuus. Arvon 0 sai selkäydin, jonka keskuskanava ei ollut lainkaan laajentunut. Arvon 1 sai selkäydin, jonka keskuskanava oli normaalia laajempi, mutta magneettikuvasta mitattuna kuitenkin alle 2 mm. Arvon 2 sai selkäydin, jonka keskuskanava oli magneettikuvasta mitattuna 2 mm tai sitä laajempi.

Kennelliiton ohjeista poiketen, aivokammioita ei luokiteltu eri luokkiin, vaan määriteltiin ainoastaan, olivatko aivokammiot normaalit vai laajentuneet. Normaaleiksi aivokammioiksi määriteltiin sellaiset aivokammiot, jotka poikittaisleikekuvissa olivat ohuet ja viivamaiset. Kaikki tästä poikkeavat aivokammiot luokiteltiin laajentuneiksi.

### **3.2 Tulokset**

Aineistosta valikoitui 36 rotua, joista kertyi yhteensä 185 yksilöä. 112 näistä oli uroksia ja 76 naaraita. 8 koiraa poistettiin aineistosta joko huonon kuvanlaadun takia tai sellaisten aivomuutosten takia, jotka vaikuttivat selkeästi Chiari-tyyppisen epämuodostuman ja syringomyelian arviointiin (yksi lagotto romagnolo, kaksi labradorinnoutajaa, kaksi kultaistanoutajaa, yksi novascotiannoutaja, yksi belgianpaimenkoira ja yksi saksanpaimenkoira).

Aineistosta otettiin mukaan seuraavat rodut: airedalenterrieri (n = 4, uroksia 1, naaraita 3), barbet (n = 4, uroksia 2, naaraita 2), basenji (n = 4, uroksia 1, naaraita 3), beagle (n = 3, uroksia 3, naaraita 0), belgianpaimenkoira (n = 6, uroksia 3, naaraita 3), berninpaimenkoira (n = 3, uroksia 0, naaraita 3), bishon frise (n = 7, uroksia 4, naaraita 3), bishon havainais (n = 3, uroksia 2, naaraita 1), bokseri (n = 12, uroksia 8, naaraita 4), borderterrieri (n = 10, uroksia 9, naaraita 1), bostoninterrieri (n = 4, uroksia 2, naaraita 2), cockerspaniel (n = 3, uroksia 1, naaraita 2), coton de tulear (n = 3, uroksia 2, naaraita 1), englanninspringerspaniel (n = 3, uroksia 2, naaraita 1), irlanninsetteri (n = 3, uroksia 1, naaraita 2), jackrusselinterrieri (n = 3, uroksia 3, naaraita 0), keeshond (n = 3, uroksia 3, naaraita 0), kultainennoutaja (n = 8, uroksia 6, naaraita 2), kääpiöpinseri (n = 5, uroksia 4, naaraita 1), kääpiösnavutseri (n = 3, uroksia 2, naaraita 1),

kääpiövillakoira (n= 3, uroksia 3, naaraita 0), labradorinnoutaja (n = 8, uroksia 3, naaraita 5), lagotto romagnolo (n = 6, uroksia 4, naaraita 2), maltankoira (n = 3, uroksia 1, naaraita 2), mopsi (n = 3, uroksia 1, naaraita 2), mäyräkoirat (n = 12, uroksia 5, naaraita 7), novascotiannoutaja (n = 7, uroksia 4, naaraita 3), papillon (n = 3, uroksia 3, naaraita 0), parsonrusselinterrieri (n = 3, uroksia 2, naaraita 1), petit brabancon (n = 5, uroksia 2, naaraita 3), pomeranian (n = 5, uroksia 1, naaraita 4), ranskanbulldoggi (n = 12, uroksia 9, naaraita 3), saksanpaimenkoira (n = 9, uroksia 6, naaraita 3), staffordshirenbullderrieri (n = 5, uroksia 3, naaraita 2), villakoira (n = 4, uroksia 3, naaraita 1), yorkshirenterrieri (n= 3, uroksia 3, naaraita 0).

Chiari-tyyppistä epämuodostumaa (CM1 tai CM2) havaittiin seuraavilla roduilla (sulkeissa prosentuaalinen osuus): barbet (25 %), beagle (33 %), bishon frise (71 %), bishon havanais (33 %), bokseri (75 %), borderterrieri (90 %), bostoninterrieri (100 %), cockerspanieli (67 %), coton de tulear (100 %), englanninspringerspanieli (33 %), irlanninsetteri (33 %), jackrusselinterrieri (100 %), keeshond (33 %), kultainennoutaja (13 %), kääpiöpinseri (100 %), kääpiösnautseri (100 %), kääpiövillakoira (100 %), labradorinoutaja (50 %), maltankoira (67 %), mopsi (100 %), mäyräkoirat (42 %), novascotiannoutaja (28 %), papillon (67 %), parsonrusselinterrieri (33 %), petit brabancon (100 %), pomeranian (100 %), ranskanbulldoggi (92 %), saksanpaimenkoira (11 %), staffordshirenbullderrieri (100 %), villakoira (75 %), yorkshirenterrieri (67 %). Chiari-tyyppistä epämuodostumaa ei havaittu lainkaan airedalenterrierillä, basenjilla, belgianpaimenkoiralla, berninpaimenkoiralla tai lagotto romagnololla.

Syringomyeliaa tai keskuskanavanlaajentumaa (SM1 tai SM2) havaittiin seuraavilla roduilla (sulkeissa prosentuaalinen osuus): barbet (25 %), bishon havanais (33 %), bokseri (8 %), borderterrieri (20 %), bostonin terrieri (25 %), jackrusselinterrieri (33 %), kääpiöpinseri (60 %), labradorinnoutaja (13 %), lagotto romagnolo (17 %), maltankoira (33 %), mopsi (33 %), mäyräkoirat (17 %), petit brabancon (60 %), pomeranian (60 %), yorkshiren terrieri (33 %). Syringomyeliaa ei havaittu lainkaan airedalenterrierillä, basenjilla, beaglella, belgianpaimenkoiralla, berninpaimenkoiralla, bishon frisellä, cockerspanielilla, coton de tulear -rodulla, englanninspringerspanielilla, irlanninsetterillä, keeshondilla, kultaisellanoutajalla, kääpiösnautserilla,

kääpiövillakoiralla, novascotainnoutajalla, papillonilla, parsonrusselinterrierillä, ranskanbulldogilla, saksanpaimenkoiralla, starfforshirenbullerrierillä eikä villakoiralla.

Aivokammioiden laajentumaa todettiin seuraavilla roduilla (sulkeissa prosentuaalinen osuus): airedalenterrieri (50 %), beagle (33 %), berninpaimenkoira (33 %), bishon frise (57 %), bishon havanais (33 %), bokseri (92 %), borderterrieri (10 %), bostoninterrieri (25 %), cockerspanieli (33 %), irlanninsetteri (33 %), keeshond (33 %), kultainennoutaja (38 %), kääpiöpinseri (80 %), kääpiösnautseri (33 %), kääpiövillakoira (33 %), lagotto romagnolo (33 %), maltankoiri (33 %), mopsi (100 %), mäyräkoirat (25 %), petit brabancon (80 %), pomeranian (60 %), ranskanbulldoggi (42 %), saksanpaimenkoira (11 %), staffordshirebullterrieri (80 %), yorkshirenterrieri (33 %)

Tarkemmat tulokset on koottu taulukkoon 4 sivulla 39.

Chiari-tyyppistä epämuodostumaa todettiin siis 31 rodulla 36:sta. Ainoastaan viidellä ei havaittu epämuodostumaa ollenkaan. 12 rodussa kaikilla aineiston koirilla oli vähintään luokan 1 Chiari-tyyppinen epämuodostuma. Nämä rodut olivat bostoninterrieri, coton de tulear, jackrusselinterrieri, kääpiöpinseri, kääpiösnautseri, kääpiövillakoira, mopsi, petit brabancon, pomeranian, staffordshirebullterrieri ja yorkshirenterrieri. Lisäksi borderterriereistä ja ranskanbulldoggeista vähintään 90 %:lla havaittiin Chiari-tyyppinen epämuodostuma. Syringomyeliaa havaittiin huomattavasti Chiari-tyyppistä epämuodostumaa vähemmän. 20 rodussa sitä ei todettu ollenkaan ja niistä 16 rodusta, joista sitä löydettiin, kymmeneltä löydettiin vain luokan 1 onteloita. Lähes kaikilla niillä roduilla, joilla havaittiin asteen 2 syringomyeliaa, kaikilta rodun edustajilta diagnosoitiin vähintään asteen 1 Chiari-tyyppinen epämuodostuma.

Magneettikuvissa havaittiin myös muita löydöksiä (n = 30), joista ainakin osa saattaa vaikuttaa Chiari-tyyppisen epämuodostuman ja syringomyelian arviointiin. Yhdellä beaglella ja yhdellä mäyräkoiralla havaittiin meningiooma eli aivokalvokasvain. Yhdellä maltankoiralla ja yhdellä kääpiöpinserillä havaittiin granulomatoottiseen menigoenkefaliittiin eli aivojen ja aivokalvojen tulehdukseen viittaavia löydöksiä. Yhdellä novascotiannoutajalla ja yhdellä bostoninterrierillä havaittiin tulehduksellinen alue isoissa aivoissa. Yhdellä mopsilla todettiin vesipää. Yhdellä cockerspanielilla havaittiin pikkuaivoissa alueellinen pikkuaivoinfarkti. Yhdellä berninpaimenkoiralla ja



yhdellä bokserilla havaittiin kasvain selkäytimessä kaularangan alueella. Yhdellä airedalenterrierillä, bostoninterrierillä, ranskanbulldoggilla, saksanpaimenkoiralla, berninpaimenkoiralla, bokserilla, borderterrierillä, yorkshirenterrierillä, coton de tulearilla ja bishon havanaisilla todettiin massa aivoissa. Lisäksi yhdellä petit brabanconilla, lagotto romagnololla, jackrusselinterrierillä, yorkshirenterrierillä, bishon frisellä, kahdella bishon havanaisilla ja neljällä ranskanbulldoggilla havaittiin hyvänlaatuinen sivulöydös, quadrigeminaalinen kysta.

**Taulukko 4.** Tulokset. Taulukossa on esitetty prosentuaaliset osuudet roduittain, kuinka paljon Chiari-tyypistä epämuodostumaa, syringomyeliaa ja aivokammioiden laajentumaa esiintyi aineistossa. Luokittelu (0 - 2) on Kennelliiton ohjeiden mukainen. Sarakkeessa 1+2 on laskettu yhteen koirat, joilla todettiin Chiari-tyyppinen epämuodostuma. Aivokammioiden osalta 0 tarkoittaa normaaleja ja 1 laajentuneita aivokammioita.

Rotu	n	CHIARI-TYYPINEN EPÄMUODOSTUMA				SYRINGOMYELIA			AIVOKAMMIOT	
		0	1	2	1+2	0	1	2	0	1
Airedalenterrieri	4	100	0 %	0 %	0 %	100 %	0 %	0 %	50 %	50 %
Barbet	4	75 %	25 %	0 %	25 %	75 %	25 %	0 %	100 %	0 %
Basenji	4	100 %	0 %	0 %	0 %	100 %	0 %	0 %	100 %	0 %
Beagle	3	67 %	0 %	33 %	33 %	100 %	0 %	0 %	67 %	33 %
Belgianpaimenkoira	6	100 %	0 %	0 %	0 %	100 %	0 %	0 %	50 %	50 %
Berninpaimenkoira	3	100 %	0 %	0 %	0 %	100 %	0 %	0 %	67 %	33 %
Bishon frise	7	29 %	29 %	43 %	71 %	100 %	0 %	0 %	43 %	57 %
Bishon havainais	3	67 %	0 %	33 %	33 %	67 %	33 %	0 %	67 %	33 %
Bokseri	12	25 %	75 %	0 %	75 %	92 %	8 %	0 %	9 %	92 %
Borderterrieri	10	10 %	70 %	20 %	90 %	80 %	10 %	10 %	90 %	10 %
Bostoninterrieri	4	0 %	25 %	75 %	100 %	75 %	0 %	25 %	75 %	25 %
Cockerspaniel	3	33 %	33 %	33 %	67 %	100 %	0 %	0 %	67 %	33 %
Coton de tular	3	0 %	67 %	33 %	100 %	100 %	0 %	0 %	100 %	0 %
Englannin- springerspanieli	3	67 %	33 %	0 %	33 %	100 %	0 %	0 %	100 %	0 %
Irlanninsetteri	3	67 %	33 %	0 %	33 %	100 %	0 %	0 %	67 %	33 %
Jackrusselinterrieri	3	0 %	67 %	33 %	100 %	67 %	0 %	33 %	100 %	0 %
Keeshond	3	67 %	33 %	0 %	33 %	100 %	0 %	0 %	67 %	33 %
Kultainennoutaja	8	88 %	13 %	0 %	13 %	100 %	0 %	0 %	63 %	38 %
Kääpiöpinseri	5	0 %	80 %	20 %	100 %	40 %	60 %	0 %	20 %	80 %
Kääpiösnautseri	3	0 %	33 %	67 %	100 %	100 %	0 %	0 %	67 %	33 %
Kääpiöwillakoira	3	0 %	100 %	0 %	100 %	100 %	0 %	0 %	67 %	33 %
Labradorinnoutaja	8	50 %	50 %	0 %	50 %	88 %	13 %	0 %	100 %	0 %
Lagotto romagnolo	6	100 %	0 %	0 %	0 %	83 %	17 %	0 %	67 %	33 %
Maltankoira	3	33 %	33 %	33 %	67 %	67 %	33 %	0 %	67 %	33 %
Mopsi	3	0 %	67 %	33 %	100 %	67 %	33 %	0 %	0 %	100 %
Mäyräkoirat	12	58 %	42 %	0 %	42 %	83 %	17 %	0 %	75 %	25 %
Novascotiannoutaja	7	71 %	14 %	14 %	28 %	100 %	0 %	0 %	100 %	0 %
Papillon	3	33 %	33 %	33 %	67 %	100 %	0 %	0 %	67 %	33 %
Parsonrusselinterrieri	3	67 %	33 %	0 %	33 %	100 %	0 %	0 %	100 %	0 %
Petit brabacon	5	0 %	60 %	40 %	100 %	40 %	0 %	60 %	20 %	80 %
Pomeranian	5	0 %	80 %	20 %	100 %	40 %	0 %	60 %	40 %	60 %
Ranskanbulldoggi	12	8 %	67 %	25 %	92 %	100 %	0 %	0 %	58 %	42 %
Saksanpaimenkoira	9	89 %	11 %	0 %	11 %	100 %	0 %	0 %	89 %	11 %
Staffordshiren- bullterrieri	5	0 %	40 %	60 %	100 %	100 %	0 %	0 %	20 %	80 %
Villakoira	4	25 %	25 %	50 %	75 %	100 %	0 %	0 %	100 %	0 %
Yorkshirenterrieri	3	0 %	33 %	67 %	100 %	67 %	33 %	0 %	67 %	33 %

### 3.3 Pohdinta

Chiari-tyyppistä epämuodostumaa ja syringomyeliaa esiintyy yleisesti cavalier kingcharlesinspanielilla. Niitä on kuitenkin satunnaisesti diagnosoitu myös useilla muilla roduilla ja löydöksiä on raportoitu useissa artikkeleissa. Varsinaisia tutkimuksia Chiari-tyyppisen epämuodostuman ja syringomyelian esiintymisestä muissa roduissa ei kuitenkaan ole tehty. Työni tavoitteena oli kartoittaa, kuinka paljon eri roduilla on havaittavissa pään ja selkäytimen alun magneettikuvissa Chiari-tyyppistä epämuodostumaa ja syringomyeliaa.

Aineistona käytettiin Helsingin yliopiston Yliopistollisessa eläinsairaalassa käyneiden koirien pään ja selkäytimen magneettikuvia. Aineistoon valikoitui 185 koiraa 36 eri rodusta. Vaikka aineisto sinänsä oli kohtalaisen laaja, monen rodun kohdalla yksilöitä oli hyvin vähän. Aineistoon kuitenkin kuului paljon hyvin erikokoisia ja rakenteeltaan erilaisia rotuja, mikä oli mielenkiintoista, koska sairautta on aikaisemmin raportoitu lähinnä pienten rotujen edustajilla ja lyhytkalloisilla roduilla. Aineiston pienuuden lisäksi kaikki magneettikuvat eivät olleet optimaalisia Chiari-tyyppisen epämuodostuman ja syringomyelian diagnosoimiseksi. Monet kuvista ylettyivät vain ensimmäisen kaulanikaman alueelle, joten kauempana selkäytimessä mahdollisesti esiintyviä syringomyeliaonteloita ei ollut mahdollista havaita. Lisäksi monilla koirilla oli havaittavissa muita muutoksia aivoissa (massa aivoissa, tulehdukselliset muutokset), jotka saattavat aiheuttaa aivoissa niin sanotun massaefektin ja sen takia koirat saatettiin diagnosoida virheellisesti Chiari-positiivisiksi. Tosin koirat, joilla havaittiin selvä massaefektin aiheuttava muutos aivoissa, suljettiin pois tutkimuksesta. Monissa kuvissa myös kuvanlaatu oli heikentynyt, minkä takia pikkuaivojen tyräytymisen tai syringomyeliaontelon koon arviointi oli haastavaa.

Vaikka aineisto oli rajallinen, ovat tulokset kuitenkin mielenkiintoisia ja kysymyksiä herättäviä. Chiari-tyyppistä epämuodostumaa havaittiin jopa 31:llä (86 %) aineiston roduista. Näistä 12 rodulla (33 %) kaikilla rodun edustajilla oli vähintään asteen 1 Chiari-tyyppinen epämuodostuma. Vain viidellä rodulla (14 %) Chiari-tyyppistä epämuodostumaa ei havaittu lainkaan. Rodut, joilta löydettiin Chiari-tyyppistä epämuodostumaa, olivat erikokoisia ja rakenteeltaan erilaisia. Joukossa oli monia

muissa artikkeleissa mainittuja rotuja, kuten bishon frise, ranskanbulldoggi, cockerspanieli ja yorkshirenterrieri, mutta myös isoja ja keskikokoisia, normaali- ja pitkäkalloisia rotuja, kuten labradorinnoutaja, villakoira, kultainennoutaja ja mäyräkoirat, joita ei yleensä mielletä Chiari-tyyppistä epämuodostuvaa sairastaviksi roduiksi. Tuloksien perusteella Chiari-tyyppistä epämuodostumaa näyttäisi siis esiintyvän kohtalaisen yleisesti hyvin monilla eri roduilla riippumatta koosta tai kallonmuodosta. Tulokset ovat linjassa Harcourt-Brown ym. (2014) tekemän tutkimuksen tulosten kanssa, jossa havaittiin, että muilla roduilla kuin cavalieereilla asteen 1 Chiari-epämuodostumaa oli todettavissa 44 %:lla ja asteen 2 epämuodostumaa 22 %:lla tutkimuskoirista.

Monissa Chiari-tyyppistä epämuodostumaa koskevissa tutkimuksissa kontrolliryhmänä on käytetty muun muassa ranskanbulldoggeja, labradorinnoutajia ja erilaisista pienten rotujen edustajia. Tutkimuksessani näillä kaikilla todettiin kuitenkin runsaastikin (ranskanbulldoggeilla 92 %:lla ja labradorinnoutajilla 50 %:lla yksilöistä) Chiari-tyyppistä epämuodostumaa. Tämä herättää kysymyksen näiden rotujen sopivuudesta tutkimusten kontrolliryhminä.

Chiari-tyyppisen epämuodostuman etiologia on edelleen paljolti hämärän peitossa. Lyhyen kallonmuodon on esitetty altistavan Chiari-tyyppiselle epämuodostumalle (Rusbridge ym. 2009, Schmidt ym. 2011). Aineistossamme Chiari-tyyppistä epämuodostumaa todettiin kuitenkin myös sellaisissa roduissa, joiden kallon muoto on hyvin kaukana lyhyestä kallonmuodosta, esimerkiksi mäyräkoirilla, labradorinnoutajilla ja jackrusselinterriereillä. Chiari-tyyppisen epämuodostuman syntymiseen näyttäisi siis vaikuttavan muutkin tekijät kuin kallon muoto. Myös tutkimusten, joissa on verrattu cavalierien kallon takakuopan kokoa ja sen sisältämän aivokudoksen määrää labradorien ja pienten rotujen vastaaviin, tulokset voidaan kyseenalaistaa mahdollisesti huonojen kontrolliryhmien vuoksi.

Marino ym. (2012) totesivat myös, että muilla roduilla kuin cavalieereilla kallon ja kaularangan liitoskohdan epämuodostumat voivat magneettikuvissa näyttää samalle, kuin Chiari-tyyppinen epämuodostuma. On siis mahdollista, että tutkimukseni

aineistossa on myös tällaisia tapauksia, koska käytin ainoastaan magneettikuvia Chiari-tyyppisen epämuodostuman määrittämiseen.

Chiari-tyyppisen epämuodostuman on ajateltu myös aiheuttavan kipuoireita, koska kaikilta oireilevilta koirilta ei ole löydetty syringomyeliaa (Loderstedt ym. 2011, Plessas ym. 2012). Tutkimukseni tulokset kuitenkin asettavat Chiari-tyyppisen epämuodostuman kliinisen merkityksen kyseenalaiseksi. Koska epämuodostumaa näyttäisi esiintyvän paljon myös muissakin roduissa kuin cavalieereissa ja griffon bruxellois -rodussa, olisi oletettavaa, että se aiheuttaisi oireita myös näissä roduissa ja diagnooseja tehtäisiin useammin. Mutta mikä muu voisi vaikuttaa oireiden esiintymiseen koirilla, joilla todetaan Chiari-tyyppinen epämuodostuma, mutta ei syringomyeliaa?

Syringomyeliaa aineistossa havaittiin huomattavasti vähemmän. On mahdollista, että syringomyelia on aineistossa alidiagnosoitu, koska suurin osa magneettikuvista käsitti vain ensimmäisen kaulanikaman alueen. Vain 14 rodussa havaittiin asteen 1 onteloita ja 5 rodussa asteen 2 onteloita. Chiari-tyyppinen epämuodostuma ei siis vaikuttaisi kaikilla johtavan syringomyelian kehittymiseen. Myöskään aiemmissa tutkimuksissa Chiari-tyyppisen epämuodostuman asteen ei ole todettu korreloivan syringomyelian esiintymisen kanssa (Cerde-Gonzalez ym. 2009a). Toisaalta lähes kaikilla roduilla, joilla havaittiin asteen 2 syringomyeliaa, todettiin myös kaikilla rodun edustajilla vähintään asteen 1 Chiari-tyyppinen epämuodostuma. Ainoastaan borderterrierillä Chiari-tyyppistä epämuodostumaa todettiin 90 %:lla rodun koirista. Tämä taas viittaisi siihen, että epämuodostumalla olisi rooli syringomyelian syntymisen kanssa, mutta mahdollisesti myös muita tekijöitä tarvitaan ontelon muodostumiselle.

Cerde-Gonzalez ym. (2009b) havaitsivat cavalieereilla aivoselkäydinnesteen kierrossa selkeitä häiriöitä, jotka näyttivät vaikuttavan syringomyelian syntymiseen. Tämän takia olisi oletettavaa, että voimakkaampi Chiari-tyyppinen epämuodostuma aiheuttaisi vakavamman syringomyelian. Toisaalta magneettikuvauksen tekemisen taivutetulla niskalla on havaittu voimistavan Chiari-tyyppiseen epämuodostumaan liittyvien muutosten selkeyttä (Upchurch ym. 2011), joten suoralla niskalla tehdyt magneettikuvaukset voivat vääristää tuloksia. On myös mahdollista, että aiempien

tutkimusten tulokset, jotka eivät ole havainneet assosiaatiota tyräytymisasteen ja syringomyelien välillä, eivät anna oikeaa kuvaa, koska niissä ei ole otettu huomioon tutkimuskoirien ikää. Nuori koira, jolla todetaan asteen 2 Chiari-tyyppinen epämuodostuma ilman syringomyeliaa, voi kehittää ontelon myöhemmin, mutta tutkimuksessa näyttää siltä, ettei voimakas epämuodostuma aiheuta syringomyeliaa.

Driver ym. (2013b) totesivat myös, että syringomyeliaa sairastavilla koirilla pikkuaivot sykkivät voimakkaammin ulos niska-aukosta. Voisiko siis syringomyelien syntymien olla enemmän kiinni tästä sykkimisestä, eikä varsinaisesta tyräytymisen voimakkuudesta? Myös laskimoverenkierron häiriintyminen normaalia pienempien kaulalaskimon aukon ja veriviemäreiden takia voisi olla yksi selitys, miksi osalle koirista kehittyy syringomyelia (Fenn ym. 2013, Schmidt ym. 2012b).

Aivokammioiden osalta tulokset eivät olleet kovinkaan mielenkiintoisia. Laajentuneita aivokammioita todettiin niin Chiari- ja syringomyeliaposiivisilla kuin -negatiivisillakin roduilla. Edes kaikilla roduilla, joilla havaittiin kaikilla yksilöillä Chiari-tyyppinen epämuodostuma ja asteen 2 syringomyelia, ei havaittu aivokammioiden laajenemista.

Jotta Chiari-tyyppisen epämuodostuman ja syringomyelien etiologia ja patogeenesi saataisiin selvitettyä, olisi tärkeää tehdä uusia tutkimuksia, joissa kontrolliryhmät olisivat perustellusti valittuja ja tutkimuskoirien iät sekä kuvausasento otettaisiin tarkasti huomioon. Myös tutkimukset muilla kuin cavaliereilla voisivat tuoda lisävaloa sairauden esiintyvyyteen ja sen syntymiseen vaikuttaviin tekijöihin.

Työni tulosten perusteella näyttäisi siis siltä, että Chiari-tyyppinen epämuodostuma on kohtalaisen yleistä monilla eri roduilla, mutta syringomyeliaa esiintyy huomattavasti vähemmän. Chiari-tyyppisen epämuodostuman kliininen merkitys on vielä pimennossa ja sen sekä syringomyelien etiologian ja patogeneesin selvittämiseksi vaaditaan vielä useita tutkimuksia.

## 4 Lähdeluettelo

Van Biervliet, J., De Lahunta, A., Ennulat, D., Oglesbee, M., Summers, B. Acquired cervical scoliosis in six horses associated with dorsal grey column chronic myelitis. *Equine Vet. J.* 2004, *36*, 86–92.

Cappello, R., Rusbridge, C., and Chiari-Like Malformation and Syringomyelia Working Group. Report from the Chiari-Like Malformation and Syringomyelia Working Group round table. *Vet. Surg. VS* 2007, *36*, 509–512.

Carpenter, P.W., Berkouk, K., Lucey, A.D. Pressure wave propagation in fluid-filled co-axial elastic tubes. Part 2: Mechanisms for the pathogenesis of syringomyelia. *J. Biomech. Eng.* 2003, *125*, 857–863.

Carrion, E., Hertzog, J.H., Medlock, M.D., Hauser, G.J., Dalton, H.J. Use of acetazolamide to decrease cerebrospinal fluid production in chronically ventilated patients with ventriculopleural shunts. *Arch. Dis. Child.* 2001, *84*, 68–71.

Carruthers, H., Rusbridge, C., Dubé, M.-P., Holmes, M., Jeffery, N. Association between cervical and intracranial dimensions and syringomyelia in the cavalier King Charles spaniel. *J. Small Anim. Pract.* 2009, *50*, 394–398.

Cerda-Gonzalez, S., Olby, N.J., McCullough, S., Pease, A.P., Broadstone, R., Osborne, J.A.. Morphology of the caudal fossa in Cavalier King Charles Spaniels. *Vet. Radiol. Ultrasound Off. J. Am. Coll. Vet. Radiol. Int. Vet. Radiol. Assoc.* 2009a, *50*, 37–46.

Cerda-Gonzalez, S., Olby, N.J., Broadstone, R., McCullough, S., Osborne, J.A. Characteristics of cerebrospinal fluid flow in Cavalier King Charles Spaniels analyzed using phase velocity cine magnetic resonance imaging. *Vet. Radiol. Ultrasound Off. J. Am. Coll. Vet. Radiol. Int. Vet. Radiol. Assoc.* 2009b, *50*, 467–476.

Clare Rusbridgen internetsivut Syringomyelia. <http://www.veterinary-neurologist.co.uk/Syringomyelia/>. Haettu 17.3.2015.

Coderre, T.J., Kumar, N., Lefebvre, C.D., Yu, J.S.C. (2005). Evidence that gabapentin reduces neuropathic pain by inhibiting the spinal release of glutamate. *J. Neurochem.* 2005, *94*, 1131–1139.

Costigan, M., Woolf, C.J. Pain: Molecular mechanisms. *J. Pain* 2000, *1*, 35–44.

Couturier, J., Rault, D., Cauzinille, L. Chiari-like malformation and syringomyelia in normal cavalier King Charles spaniels: a multiple diagnostic imaging approach. *J. Small Anim. Pract.* 2008, *49*, 438–443.

Cronin, J.N., Bradbury, E.J., Lidiirth, M. Laminar distribution of GABAA- and glycine-receptor mediated tonic inhibition in the dorsal horn of the rat lumbar spinal cord: effects of picrotoxin and strychnine on expression of Fos-like immunoreactivity. *Pain* 2004, *112*, 156–163.

Cross, H.R., Cappello, R., Rusbridge, C. Comparison of cerebral cranium volumes between cavalier King Charles spaniels with Chiari-like malformation, small breed dogs and Labradors. *J. Small Anim. Pract.* 2009, *50*, 399–405.

- Dewey, C.W., Berg, J.M., Stefanacci, J.D., Barone, G., Marino, D.J. Caudal occipital malformation syndrome in dogs. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 2004, *26*, 886–895.
- Dewey, C.W., Berg, J.M., Barone, G., Marino, D.J., Stefanacci, J.D. Foramen magnum decompression for treatment of caudal occipital malformation syndrome in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2005, *227*, 1270–1275, 1250–1251.
- Dewey, C.W., Marino, D.J., Bailey, K.S., Loughin, C.A., Barone, G., Bolognese, P., Milhorat, T.H., Poppe, D.J. Foramen Magnum Decompression with Cranioplasty for Treatment of Caudal Occipital Malformation Syndrome in Dogs. *Vet. Surg.* 2007, *36*, 406–415.
- Driver, C.J., Rusbridge, C., Cross, H.R., McGonnell, I., Volk, H.A.. Relationship of brain parenchyma within the caudal cranial fossa and ventricle size to syringomyelia in cavalier King Charles spaniels. *J. Small Anim. Pract.* 2010a, *51*, 382–386.
- Driver, C.J., Rusbridge, C., McGonnell, I.M., Volk, H.A. Morphometric assessment of cranial volumes in age-matched Cavalier King Charles spaniels with and without syringomyelia. *Vet. Rec.* 2010b, *167*, 978–979.
- Driver, C.J., De Risio, L., Hamilton, S., Rusbridge, C., Dennis, R., McGonnell, I.M., Volk, H.A. Changes over time in craniocerebral morphology and syringomyelia in cavalier King Charles spaniels with Chiari-like malformation. *BMC Vet. Res.* 2012, *8*, 215.
- Driver, C.J., Volk, H.A., Rusbridge, C., Van Ham, L.M. An update on the pathogenesis of syringomyelia secondary to Chiari-like malformations in dogs. *Vet. J.* 2013a *198*, 551–559.
- Driver, C.J., Watts, V., Bunck, A.C., Van Ham, L.M., Volk, H.A. (2013b). Assessment of cerebellar pulsation in dogs with and without Chiari-like malformation and syringomyelia using cardiac-gated cine magnetic resonance imaging. *Vet. J. Lond. Engl.* 1997 2013b, *198*, 88–91.
- Dyce, K.M., Sack, W.O., Wensing, C.J.G. *Textbook of Veterinary Anatomy 3. painos*, Saunders 2002.
- Fenn, J., Schmidt, M.J., Simpson, H., Driver, C.J., Volk, H.A. Venous sinus volume in the caudal cranial fossa in Cavalier King Charles spaniels with syringomyelia. *Vet. J.* 2013 *197*, 896–897.
- Gardner, W.J., Goodall, R.J. The Surgical Treatment of Arnold-Chiari Malformation in Adults. *J. Neurosurg.* 1950, *7*, 199–206.
- Harcourt-Brown, T.R., Campbell, J., Warren-Smith, C., Jeffery, N.D., Granger, N.P. Prevalence of Chiari-like Malformations in Clinically Unaffected Dogs. *J. Vet. Intern. Med. Am. Coll. Vet. Intern. Med.* 2014, *29*(1):231-7
- Heiss, J.D., Patronas, N., DeVroom, H.L., Shawker, T., Ennis, R., Kammerer, W., Eidsath, A., Talbot, T., Morris, J., Eskioglu, E., ym. Elucidating the pathophysiology of syringomyelia. *J. Neurosurg.* 1999 *91*, 553–562.
- Herrtage, M.E., Dennis, R., Rusbridge, C., British Veterinary Assosiation Chiari malformation/syringomyelia scheme 2012.
- Hu, H.Z., Rusbridge, C., Constantino-Casas, F., and Jeffery, N. Histopathological Investigation of Syringomyelia in the Cavalier King Charles Spaniel. *J. Comp. Pathol.* 2012 *146*, 192–201.



Ikata, T., Masaki, K., Kashiwaguchi, S. Clinical and experimental studies on permeability of tracers in normal spinal cord and syringomyelia. *Spine* 1988, 13, 737–741.

Ives, E.J., Doyle, L., Holmes, M., Williams, T.L., Vanhaesebrouck, A.E. Association between the findings on magnetic resonance imaging screening for syringomyelia in asymptomatic Cavalier King Charles spaniels and observation of clinical signs consistent with syringomyelia in later life. *Vet. J. Lond. Engl.* 1997 2014, 203(1):129-30 .

Josephson, A., Greitz, D., Klason, T., Olson, L., Spenger, C. A spinal thecal sac constriction model supports the theory that induced pressure gradients in the cord cause edema and cyst formation. *Neurosurgery* 2001 48, 636–645; discussion 645–646.

Knowler, S.P., McFadyen, A.K., Rusbridge, C. Effectiveness of breeding guidelines for reducing the prevalence of syringomyelia. *Vet. Rec.* 2011 169, 681.

Kromhout, K., van Bree, H., Broeckx, B.J.G., Bhatti, S., Van Ham, L., Polis, I., Gielen, I. Low-Field MRI and Multislice CT for the Detection of Cerebellar (Foramen Magnum) Herniation in Cavalier King Charles Spaniels. *J. Vet. Intern. Med. Am. Coll. Vet. Intern. Med.* 2015, 29, 238–242.

Kukanich, B. Outpatient Oral Analgesics in Dogs and Cats Beyond Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Evidence-based Approach. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2013, 43, 1109–1125.

Kukanich, B., Papich, M.G. Pharmacokinetics and antinociceptive effects of oral tramadol hydrochloride administration in Greyhounds. *Am. J. Vet. Res.* 2011, 72, 256–262.

Lascelles, B.D.X., Gaynor, J.S., Smith, E.S., Roe, S.C., Marcellin-Little, D.J., Davidson, G., Boland, E., and Carr, J. Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs. *J. Vet. Intern. Med. Am. Coll. Vet. Intern. Med.* 2008, 22, 53–59.

Levine, D.N. The pathogenesis of syringomyelia associated with lesions at the foramen magnum: a critical review of existing theories and proposal of a new hypothesis. *J. Neurol. Sci.* 2004, 220, 3–21.

Lewis, T., Rusbridge, C., Knowler, P., Blott, S., Woolliams, J.A. Heritability of syringomyelia in Cavalier King Charles spaniels. *Vet. J. Lond. Engl.* 1997, 2010, 183, 345–347.

Lindvall-Axelsson, M., Nilsson, C., Owman, C., Winblad, B. Inhibition of cerebrospinal fluid formation by omeprazole. *Exp. Neurol.* 1992, 115, 394–399.

Loderstedt, S., Benigni, L., Chandler, K., Cardwell, J.M., Rusbridge, C., Lamb, C.R., Volk, H.A. Distribution of syringomyelia along the entire spinal cord in clinically affected Cavalier King Charles Spaniels. *Vet. J. Lond. Engl.* 1997, 2011, 190, 359–363.

Lu, D., Lamb, C.R., Pfeiffer, D.U., Targett, M.P. Neurological signs and results of magnetic resonance imaging in 40 cavalier King Charles spaniels with Chiari type 1-like malformations. *Vet. Rec.* 2003 153, 260–263.

Malek, S., Sample, S.J., Schwartz, Z., Nemke, B., Jacobson, P.B., Cozzi, E.M., Schaefer, S.L., Bleedorn, J.A., Holzman, G., Muir, P. Effect of analgesic therapy on clinical outcome measures in a randomized controlled trial using client-owned dogs with hip osteoarthritis. *BMC Vet. Res.* 2012, 8, 185.

- Marino, D.J., Loughin, C.A., Dewey, C.W., Marino, L.J., Sackman, J.J., Lesser, M.L., Akerman, M.B. Morphometric features of the craniocervical junction region in dogs with suspected Chiari-like malformation determined by combined use of magnetic resonance imaging and computed tomography. *Am. J. Vet. Res.* 2012, *73*, 105–111.
- Motta, L., Skerritt, G.C. Syringosubarachnoid shunt as a management for syringohydromyelia in dogs. *J. Small Anim. Pract.* 2012 *53*, 205–212.
- Parker, J.E., Knowler, S.P., Rusbridge, C., Noorman, E., Jeffery, N.D. Prevalence of asymptomatic syringomyelia in Cavalier King Charles spaniels. *Vet. Rec.* 2011, *168*, 667.
- Plessas, I.N., Rusbridge, C., Driver, C.J., Chandler, K.E., Craig, A., McGonnell, I.M., Brodbelt, D.C., Volk, H.A. Long-term outcome of Cavalier King Charles spaniel dogs with clinical signs associated with Chiari-like malformation and syringomyelia. *Vet. Rec.* 2012, *171*, 501.
- Rusbridge, C. Chiari-like malformation with syringomyelia in the Cavalier King Charles spaniel: long-term outcome after surgical management. *Vet. Surg.* 2007, *VS 36*, 396–405.
- Rusbridge, C. Treatment algorithm 2013. <http://www.veterinary-neurologist.co.uk/Syringomyelia/> Haettu 17.3.2015.
- Rusbridge, C., Jeffery, N.D. Pathophysiology and treatment of neuropathic pain associated with syringomyelia. *Vet. J. Lond. Engl.* 2008, *197*, 164–172.
- Rusbridge, C., Knowler, S.P. Hereditary aspects of occipital bone hypoplasia and syringomyelia (Chiari type I malformation) in cavalier King Charles spaniels. *Vet. Rec.* 2003, *153*, 107–112.
- Rusbridge, C., Knowler, S.P. Inheritance of occipital bone hypoplasia (Chiari type I malformation) in Cavalier King Charles Spaniels. *J. Vet. Intern. Med. Am. Coll. Vet. Intern. Med.* 2004, *18*, 673–678.
- Rusbridge, C., MacSweeney, J.E., Davies, J.V., Chandler, K., Fitzmaurice, S.N., Dennis, R., Cappello, R., Wheeler, S.J. Syringohydromyelia in Cavalier King Charles spaniels. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2000, *36*, 34–41.
- Rusbridge, C., Knowler, P., Rouleau, G.A., Minassian, B.A., Rothuizen, J. Inherited Occipital Hypoplasia/Syringomyelia in the Cavalier King Charles Spaniel: Experiences in Setting Up a Worldwide DNA Collection. *J. Hered.* 2005, *96*, 745–749.
- Rusbridge, C., Greitz, D., Iskandar, B.J. Syringomyelia: current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J. Vet. Intern. Med. Am. Coll. Vet. Intern. Med.* 2006, *20*, 469–479.
- Rusbridge, C., Carruthers, H., Dubé, M.-P., Holmes, M., Jeffery, N.D. Syringomyelia in cavalier King Charles spaniels: the relationship between syrinx dimensions and pain. *J. Small Anim. Pract.* 2007, *48*, 432–436.
- Rusbridge, C., Knowler, S.P., Pieterse, L., McFadyen, A.K. Chiari-like malformation in the Griffon Bruxellois. *J. Small Anim. Pract.* 2009, *50*, 386–393.
- Rutherford, L., Wessmann, A., Rusbridge, C., McGonnell, I.M., Abeyesinghe, S., Burn, C., Volk, H.A. Questionnaire-based behaviour analysis of Cavalier King Charles spaniels with neuropathic pain due to Chiari-like malformation and syringomyelia. *Vet. J. Lond. Engl.* 1997, *2012*, *194*, 294–298.

- Schmidt, M.J., Wigger, A., Jawinski, S., Golla, T., Kramer, M. Ultrasonographic Appearance of the Craniocervical Junction in Normal Brachycephalic Dogs and Dogs with Caudal Occipital (Chiari-Like) Malformation. *Vet. Radiol. Ultrasound* 2008, *49*, 472–476.
- Schmidt, M.J., Neumann, A.C., Amort, K.H., Failing, K., Kramer, M. Cephalometric measurements and determination of general skull type of Cavalier King Charles Spaniels. *Vet. Radiol. Ultrasound Off. J. Am. Coll. Vet. Radiol. Int. Vet. Radiol. Assoc.* 2011, *52*, 436–440.
- Schmidt, M.J., Kramer, M., Ondreka, N. Comparison of the relative occipital bone volume between Cavalier King Charles spaniels with and without syringohydromyelia and French bulldogs. *Vet. Radiol. Ultrasound Off. J. Am. Coll. Vet. Radiol. Int. Vet. Radiol. Assoc.* 2012a, *53*, 540–544.
- Schmidt, M.J., Ondreka, N., Sauerbrey, M., Volk, H.A., Rummel, C., Kramer, M. Volume reduction of the jugular foramina in Cavalier King Charles Spaniels with syringomyelia. *BMC Vet. Res.* 2012b, *8*, 158.
- Schmidt, M.J., Volk, H., Klingler, M., Failing, K., Kramer, M., Ondreka, N. Comparison of Closure Times for Cranial Base Synchronoses in Mesaticephalic, Brachycephalic, and Cavalier King Charles Spaniel Dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound* 2013, *54*, 497–503.
- Schmidt, M.J., Amort, K.H., Failing, K., Klingler, M., Kramer, M., Ondreka, N. Comparison of the endocranial- and brain volumes in brachycephalic dogs, mesaticephalic dogs and Cavalier King Charles spaniels in relation to their body weight. *Acta Vet. Scand.* 2014 *56*, 30.
- Shaw, T.A., McGonnell, I.M., Driver, C.J., Rusbridge, C., Volk, H.A. Increase in cerebellar volume in Cavalier King Charles Spaniels with Chiari-like malformation and its role in the development of syringomyelia. *PloS One* 7 2012, e33660.
- Shaw, T.A., McGonnell, I.M., Driver, C.J., Rusbridge, C., Volk, H.A. Caudal cranial fossa partitioning in Cavalier King Charles spaniels. *Vet. Rec.* 2013, *172*, 341.
- Shneker, B.F., McAuley, J.W. Pregabalin: a new neuromodulator with broad therapeutic indications. *Ann. Pharmacother.* 2005, *39*, 2029–2037.
- Sjaastad, O., Hove, K., Sand, O. *Physiology of domestic animals, 1. painos*, Scandinavian Veterinary Press, Oslo 2007.
- Stalin, C.E., Rusbridge, C., Granger, N., Jeffery, N.D. Radiographic morphology of the cranial portion of the cervical vertebral column in Cavalier King Charles Spaniels and its relationship to syringomyelia. *Am. J. Vet. Res.* 2008, *69*, 89–93.
- Syringomyeliaohje, and Kennelliitto, *Syringomyeliaohje* 2013.
- Takahashi, M., Kawaguchi, M., Shimada, K., Nakashima, T., Furuya, H. Systemic meloxicam reduces tactile allodynia development after L5 single spinal nerve injury in rats. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2005, *30*, 351–355.
- Thimineur, M., Kitaj, M., Kravitz, E., Kalizewski, T., Sood, P. Functional abnormalities of the cervical cord and lower medulla and their effect on pain: observations in chronic pain patients with incidental mild Chiari I malformation and moderate to severe cervical cord compression. *Clin. J. Pain* 2002, *18*, 171–179.

Thøfner, M.S., Stougaard, C.L., Westrup, U., Madry, A.A., Knudsen, C.S., Berg, H., Jensen, C.S.E., Handby, R.M.L., Gredal, H., Fredholm, M., ym. Prevalence and Heritability of Symptomatic Syringomyelia in Cavalier King Charles Spaniels and Long-term Outcome in Symptomatic and Asymptomatic Littermates. *J. Vet. Intern. Med. Am. Coll. Vet. Intern. Med.* 2014, 29(1):243-50

Tubbs, R.S., Oakes, W.J. *The Chiari Malformations 1*. painos, Springer 2013.

Upchurch, J.J., McGonnell, I.M., Driver, C.J., Butler, L., Volk, H.A. Influence of head positioning on the assessment of Chiari-like malformation in Cavalier King Charles spaniels. *Vet. Rec.* 2011, 169, 277.

Whittaker, D.E., English, K., McGonnell, I.M., Volk, H.A. Evaluation of cerebrospinal fluid in Cavalier King Charles Spaniel dogs diagnosed with Chiari-like malformation with or without concurrent syringomyelia. *J. Vet. Diagn. Investig. Off. Publ. Am. Assoc. Vet. Lab. Diagn. Inc* 2011, 23, 302–307.

Williams, B. Cerebrospinal Fluid Pressure Changes in Response to Coughing. *Brain* 1976, 99, 331–346.

Woolf, C.J. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: Implications for diagnosis and therapy. *Life Sci.* 2004, 74, 2605–2610.

Woolf, C.J., Salter, M.W. Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain. *Science* 2000, 288, 1765–1768.