

**SYRINGOMYELIAN PERINNÖLLINEN VAIHTELU
SUOMALAISILLA CAVALIER KINGCHARLESINSPANIELEILLA**

Sara-Lotta Leiramo
Maisterintutkielma
Helsingin yliopisto
Maataloustieteiden osasto
Kotieläinten jalostustiede
2018

HELSINGIN YLIOPISTO — HELSINGFORS UNIVERSITET — UNIVERSITY OF HELSINKI

Tiedekunta/Osasto — Fakultet/Sektion — Faculty Maatalous-metsätieteellinen tiedekunta		Laitos — Institution — Department Maataloustieteiden osasto	
Tekijä — Författare — Author Sara-Lotta Katariina Leiramo			
Työn nimi — Arbetets titel — Title Syringomyelien perinnöllinen vaihtelu suomalaisilla cavalier kingcharlesinspanieleilla			
Oppiaine — Läroämne — Subject Kotieläinten jalostustiede			
Työn laji — Arbetets art — Level Maisterintutkielma		Aika — Datum — Month and year Huhtikuu 2018	Sivumäärä — Sidoantal — Number of pages 49 s.
Tiivistelmä — Referat — Abstract <p>Cavalier kingcharlesinspanieli on suosittu seurakoirarotu, jolla esiintyy useita perinnöllisiä sairauksia, kuten syringomyeliaa. Syringomyelia on neurologinen sairaus, jossa selkäydinkanavaan kehittyy nestetäytteisiä onteloita. Cavalier kingcharlesinspanielilla syringomyelien aiheuttaa yleensä chiari-tyyppinen epämuodostuma, joka on lähes kaikilla cavaliereilla. Syringomyelia aiheuttaa hermoperäistä kipua ja tyypilliset oireet ovat raapiminen ja kosketusyliherkkyys. Sairautta voidaan hoitaa lääke- ja leikkaushoidolla, mutta parantavaa hoitoa ei ole.</p> <p>Tutkielman tavoitteena on selvittää syringomyelien periytymisaste suomalaisessa cavalier kingcharlesinspanielipopulaatiossa. Lisäksi arvioidaan systemaattisen tekijöiden esimerkiksi sukupuolen ja syntymävuoden vaikutusta syringomyelien ilmenemiseen. Aineistot saatiin Suomen Kennelliitolta; tutkimusaineisto sisälsi 690 magneettikuvattua cavalier kingcharlesinspanielia ja sukupuuaineisto 28580 cavalier kingcharlesinspanielia. Koirat oli magneettikuvattu vuosina 2007–2016 ja ne olivat syntyneet vuosina 1998–2015.</p> <p>Varianssikomponenttien arvioimiseen käytetyn mallin kiinteät tekijät valittiin backward-menetelmällä. RelaX2-ohjelmalla karsittiin epäinformatiiviset esivanhemmat ja laskettiin sukusiitosasteet. Sukupuuaineistoon jäi kuvatut koirat ja niitä yhdistävät esivanhemmat (2972 koira, 4 sukupolvea). Varianssikomponentit estimoitiin eläinmallilla (REML-menetelmä).</p> <p>Ikä oli ainoa systemaattinen tekijä, joka vaikutti syringomyelien ilmenemiseen. Syringomyelien periytymisasteen arvioksi saatiin 0,21, joten syringomyelien yleisyyttä voidaan vähentää jalostusvalinnan avulla. Jalostusarvo-estimaattien vuosikeskiarvot ovat pysyneet lähes samalla tasolla vuosi toisensa jälkeen, joten perinnöllistä edistymistä ei ole tapahtunut. Terveys tulisi ottaa enemmän huomioon jalostusvalinnoissa. Jalostusta vaikeuttavat syringomyelien ja chiari-tyyppisen epämuodostuman yleisyys sekä rodun muut perinnölliset sairaudet ja perinnöllisen monimuotoisuuden vähäisyys. Myös roturisteytyksen käyttöä pitää harkita vakavasti.</p>			
Avainsanat — Nyckelord — Keywords Cavalier kingcharlesinspanieli, syringomyelia, periytymisaste, chiari-tyyppinen epämuodostuma			
Säilytyspaikka — Förvaringsställe — Where deposited Viikin kampuskirjasto			
Muita tietoja — Övriga uppgifter — Further information Työtä ohjasi Pekka Uimari			

HELSINGIN YLIOPISTO — HELSINGFORS UNIVERSITET — UNIVERSITY OF HELSINKI

Tiedekunta/Osasto — Fakultet/Sektion — Faculty Faculty of Agriculture and Forestry		Laitos — Institution — Department Department of Agricultural Sciences	
Tekijä — Författare — Author Sara-Lotta Katariina Leiramo			
Työn nimi — Arbetets titel — Title Genetic variation of syringomyelia in Finnish Cavalier King Charles Spaniel population			
Oppiaine — Läroämne — Subject Animal Breeding			
Työn laji — Arbetets art — Level Master's thesis		Aika — Datum — Month and year April 2018	Sivumäärä — Sidoantal — Number of pages 49 p.
Tiivistelmä — Referat — Abstract <p>Cavalier King Charles Spaniel is a popular companion dog which has several hereditary diseases, such as syringomyelia. Syringomyelia is a neurological disorder in which a fluid-filled cavities are formed within the spinal cord. Syringomyelia in Cavaliers is usually caused by a chiari-type malformation that occurs almost in all Cavaliers. Syringomyelia causes neuropathic pain and the typical symptoms are scratching and contact hypersensitivity. Disorder can be treated with medication and surgery but there is no curing treatment available.</p> <p>The aim of this study was to estimate the heritability of the syringomyelia in Finnish Cavalier population. Also, influence of systematic effects such as sex and birth year were estimated. The phenotypic data consisting of 690 MRI (Magnetic Resonance Imaging) scanned Cavaliers and the pedigree data consisting information of 28580 Cavaliers were received from the Finnish Kennel Club. The dogs were diagnosed between 2007 and 2016 and they were born between 1998 and 2015.</p> <p>Systematic effects of the model were selected based on backward selection. RelaX2 was used for pruning of non-informative ancestors from the pedigree and to calculate inbreeding coefficients. The pruned pedigree included MRI scanned dogs and their connective ancestor (2972 dogs, 4 generations). Variance components were estimated using an animal model REML.</p> <p>Age of onset was the only significant systematic factor that affected syringomyelia. Based on the analysis, the heritability of syringomyelia is moderate ($h^2=0.21$). Prevalence of syringomyelia can be decreased by selective breeding. However, no genetic progress in syringomyelia was obtained over the years. To improve the situation, more attention should be paid to the health of the dogs when breeding decisions are made. However, improving the health of Cavaliers is complicated because of the high prevalence of syringomyelia and chiari-type malformation and other hereditary disorders and also because of the low genetic diversity of the breed. Crossing with another breed should be also considered to improve the health of Cavaliers.</p>			
Avainsanat — Nyckelord — Keywords Cavalier King Charles Spaniel, syringomyelia, heritability, chiari-type malformation			
Säilytyspaikka — Förvaringsställe — Where deposited Viikki Campus Library			
Muita tietoja — Övriga uppgifter — Further information Supervisor: Pekka Uimari			

SISÄLLYS

LYHENTEET JA SYMBOLIT.....	5
1 JOHDANTO	6
2 KATSAUS KIRJALLISUUTEEN.....	7
2.1 Syringomyelian etiologia.....	7
2.2 Syringomyelian oireet ja kipu.....	11
2.3 Syringomyelian diagnosointi ja hoito	14
2.4 Syringomyelian yleisyys ja kuvaustulosten luokitusjärjestelmä	15
2.5 Syringomyelian perinnöllisyys	17
2.6 Syringomyelian vähentämiseen tähtäävät toimenpiteet	19
3 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET	22
4 AINEISTO JA MENETELMÄT.....	22
4.1 Magneettikuvausten lausunnot.....	23
4.2 Keskuskanavan läpimitta.....	24
4.3 Ominaisuuksiin vaikuttavat systemaattiset tekijät sekä niiden luokittelu..	25
4.4 Sukupuuaineiston koko ja rakenne.....	29
4.5 Tilastolliset menetelmät.....	31
5 TULOKSET	32
5.1 Keskuskanavan keskiarvo ja vaihtelu	32
5.2 Systemaattisten tekijöiden vaikutus keskuskanavan läpimittaan.....	33
5.3 Sukusiitosaste	34
5.4 Periytymisaste ja geneettinen trendi.....	36
6 TULOsten TARKASTELU	37
6.1 Aineiston koko, rakenne ja laatu.....	37
6.2 Käytetyt menetelmät ja soveltuvuus aineistolle	38
6.3 Systemaattisten tekijöiden vaikutus tutkittaviin ominaisuuksiin	39
6.4 Sukusiitosaste	41
6.5 Periytymisasteet ja korrelaatiot.....	41
6.6 Estimoidut jalostusarvot.....	43
7 JOHTOPÄÄTÖKSET	43
8 KIITOKSET	45
LÄHTEET.....	46

LYHENTEET JA SYMBOLIT

σ^2_a	Additiivinen geneettinen varianssi
σ^2_e	Jäännösvarienssi
σ^2_p	Kokonaisvarienssi eli fenotyypin varianssi
CM	Chiari/chiarimainen/chiari-tyyppinen malformaatio
EBV	Jalostusarvon ennusteet (Estimated Breeding Values)
h^2	Periytymisaste
MRI	Magnetic resonance imaging (magneettikuvaus)
SM	Syringomyelia

1 JOHDANTO

Cavalier kingcharlesinspanieli (lyh. cavalier) on suosittu seurakoira-rotu, joka kuuluu FCI:n (Fédération Cynologique Internationale) ryhmään 9 (seurakoirat ja kääpiökoirat). Ensimmäiset cavalierit tuotiin Suomeen 1952. Rotu on saanut alkunsa 1400-luvun eurooppalaisista kääpiöspanieleista. Cavalier kingcharlesinspanielin varsinainen jalostus alkoi Englannissa 1600-luvulla. Rotu oli vaarassa kadota kokonaan 1900-luvun alussa, kun lyhyempikuonoiset rodut tulivat muotiin. Rotu jouduttiin perustamaan uudelleen kuuden siitosuroksen avulla (Jalostuksen tavoiteohjelma 2014). Aluksi jalostuksessa käytettiin lähes pelkästään linjalajostusta, jonka avulla rodun ulkonäkö saatiin toivotun laiseksi. Linjalajostuksella pyrittiin myös välttämään tunnettuja perinnöllisiä sairauksia. Suosituilla uroksilla saattoi olla satoja jälkeläisiä samansukuisten narttujen kanssa. Linjalajostus johti kuitenkin muiden perinnöllisten sairauksien ilmenemiseen (Rusbridge ym. 2005).

Cavaliereilla esiintyy useita perinnöllisiä sairauksia, esimerkiksi rakenteellisia poikkeamia sydämen mitraaliläpässä, jotka voivat johtaa sydämen vajaatoimintaan. Sydämen vajaatoiminta on rodun yleisin kuolinsyy. Vuonna 2008 BBC julkaisi koirarotujen terveysongelmia käsittelevän dokumentin ”Pedigree Dogs Exposed”, jossa kerrottiin myös cavaliereilla yleisesti esiintyvistä syringomyeliasta (Nicholas 2011). Dokumentti nähtiin Suomessa tammikuussa 2009 nimellä ”Sairaaksi jalostettu”. Dokumentin jälkeen rodun rekisteröintimäärät romahtivat. Suomessa vuosina 2005–2009 rekisteröitiin vuosittain 846–888 cavalieria, mutta vuonna 2010 enää 792 cavalieria. Määrät ovat edelleen laskeneet ja vuonna 2017 rekisteröitiin vain 409 cavalieria (Koiramme 2016, 2018; KoiraNet 2018).

Syringomyelia (SM) on hermostollinen sairaus, jossa selkäydinkanavaan kehittyy nesteen täyttämiä onteloita. Sairautta tavataan monilla kääpiökoira-roduilla (Knowler ym. 2011). Erityisesti brakykefaalisilla eli lyhytkuonoisilla ja -kalloisilla roduilla. Syringomyeliasta alettiin havaita koirilla 1990-luvun lopulla, kun koirien selkäytimen magneettikuvaaminen tuli mahdolliseksi. Cavalier kingcharlesinspanieleilla se havaittiin ensimmäisen kerran 1997 (Pomianowski ja Adamiac 2013).

Merkittävin riskitekijä syringomyelian synnylle on chiari-tyyppinen epämuodostuma (CM) (Rusbridge 1997), jossa ahtaasta aivojen takakuopasta johtuen osa pikkuaivoista

ja aivorungosta työntyy niska-aukkoon. Lähes kaikilla (92–100 %) cavaliereilla on chiari-tyyppinen epämuodostuma (Cerda-Gonzalez ym. 2009b, Harcourt-Brown ym. 2015).

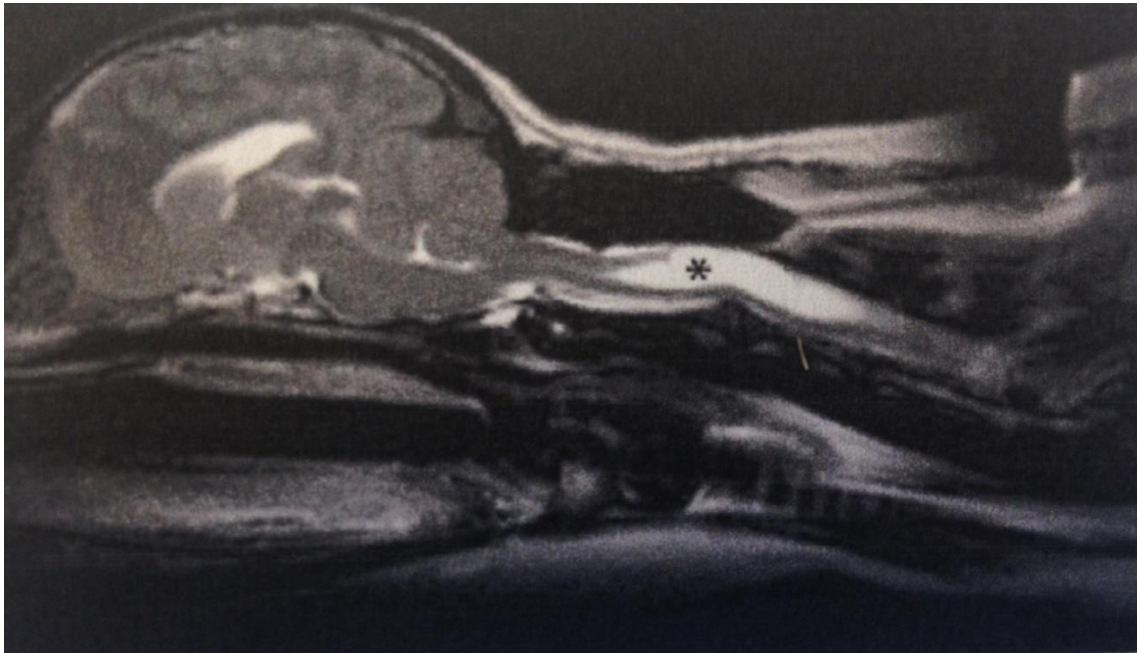
Oireettomista cavaliereista 46 %:lla on jonkinasteinen syringomyelia. Sairaus on myös osittain ikäsidonainen (Parker ym. 2011). Oireilevien määrää ei tarkkaan tiedetä, mutta tanskalaisessa tutkimuksessa (Thøfner ym. 2014) arvioitiin, että yli 6-vuotiaista cavaliereista 15,4 % oireilee. Tyypillisiä syringomyelian oireita ovat kipu ja erityisesti niskan sekä hartioiden alueen raapiminen. Sairaus on perinnöllinen, eikä siihen ole parantavaa hoitoa (Rusbridge ja Knowler 2006, Lewis ym. 2010a). Syringomyelian esiintymistä voidaan kuitenkin vähentää terveyteen tähtäävillä jalostusohjelmilla (Lewis ym. 2010b).

Tämän tutkielman tavoitteena on selvittää syringomyelian periytymisaste suomalaisessa cavalier kingcharlesinspanieli populaatiossa. Tutkielmassa selvitetään systemaattisten tekijöiden, esimerkiksi sukupuolen ja syntymävuoden vaikutusta syringomyelian ilmenemiseen.

2 KATSAUS KIRJALLISUUTEEN

2.1 Syringomyelian etiologia

Cavaliereilla chiari-tyyppinen epämuodostuma on merkittävin syringomyeliaan altistava tekijä. Se on takaraivoluun epämuodostuma, jonka seurauksena pikkuaivot ja usein myös arvorunko työntyvät niska-aukkoon tai sen läpi. Toisin sanoen kallon takakuoppa on liian pieni suhteessa pikkuaivojen kokoon. Pikkuaivojen tyräytymisen seurauksena aivo-selkäydinnesteen kierto häiriintyy, jolloin selkäyttimeen alkaa muodostua nesteen täyttämiä onteloita. Syringomyelia-ontelot muodostuvat yleensä selkäytimen keskuskanavaan, jonka seurauksena keskuskanava laajenee ja selkäytimen kudosta tuhoutuu (kuva 1). Onteloita voi muodostua myös keskuskanavan ulkopuolelle (Rusbridge ym. 2006, Cappello ym. 2007, Cross ym. 2009).



Kuva 1. Esimerkkikuva cavalier kingcharlesinspanielin päänalueen ja selkäydinkanavan magneettikuvasta. Tähdellä merkitty vaalea alue on keskuskanavan laajentuma eli syringomyelia-ontelo (Rusbridge ym. 2007).

Koirilla esiintyvä chiari-tyyppinen epämuodostuma muistuttaa ihmisillä esiintyvää chiari I -epämuodostumaa (Cappello ym. 2007). Lähes kaikilla (arvioit vaihtelevat 92–100 %), cavaliereilla on chiari-tyyppinen epämuodostuma vaikka monilla cavaliereilla on epämuodostuma kaikille ei kuitenkaan kehity syringomyeliaa (Cerde-Gonzalez ym. 2009b, Harcourt-Brown ym. 2015). Griffon bruxellois -rodussa on havaittu olevan syringomyeliaa ilman chiari-tyyppistä epämuodostumaa, joten syringomyelian kehittymiseen vaikuttavat muutkin tekijät (Rusbridge ym. 2009, Parker ym. 2011). Muita tekijöitä voivat olla esimerkiksi aivojen laskimovirtauksen heikentyminen ja lyhyt kallonpohja (Suomen Kennelliitto).

Chiari-tyyppistä epämuodostumaa esiintyy myös monilla muilla kääpiökoiraroduilla (Knowler ym. 2011). Suomalaisessa tutkimuksessa löydettiin chiari-tyyppistä epämuodostumaa muiltakin kuin kääpiökoiraroduilta, esimerkiksi labradorinnoutajilta ja beaglelta. Rotuja on aiemmin käytetty monissa tutkimuksissa terveinä kontrollikoirina (Forsberg 2015).

Monissa tutkimuksissa on etsitty syitä chiari-tyyppisen epämuodostuman ja syringomyelian kehittymiselle. Tutkimuksissa on verrattu cavaliereja, joilla on sekä CM että SM, sellaisiin, joilla on vain CM. Tulokset ovat vaihdelleet, mutta useimmiten kallon takakuopan koko ei ole selittänyt syringomyelia-muutoksia (Cerde-Gonzalez ym.

2009a, Driver ym. 2010a, Schmidt ym. 2012a). Driver'in ym. (2010b) tutkimuksen tulokset erosivat muista. Tutkimuksessa havaittiin, että syringomyeliaa sairastavilla cavaliereilla oli huomattavasti pienempi kallon takakuoppa, kun verrattiin alle 2-vuotiaita syringomyeliaa sairastavia cavaliereja yli 5-vuotiaisiin terveisiin. Monissa tutkimuksissa syringomyelian ikäsidonaisuutta ei ole huomioitu, joten vertailussa käytetyt nuoret koirat ovat voineet sairastua myöhemmin (Driver 2010b). Tutkimuksissa on myös huomattu, että SM-sairaiden koirien aivojen takaosien koko on suurempi kuin koirilla, joilla on pelkkä CM (Driver ym. 2010a,b, Shaw ym. 2012). Pikkuaivojen tyräytymisen voimakkuudella ei ole havaittu yhteyttä syringomyeliaan (Cerde-Gonzalez ym. 2009a).

Driver'in ym. (2012) tutkimuksessa on havaittu, että ajan myötä syringomyelia-ontelon leveys ja kallon takakuopan tilavuus kasvavat. Samoin niska-aukon korkeus kasvaa ja pikkuaivot tyräytyvät yhä pidemmälle. Syyksi on epäilty verenkierron vaikutusta. Sydänlihaksen supistustuessa myös pikkuaivoissa tapahtuu sykkivää liikettä, jolloin mekaaninen paine kohdistuu takakuoppaan. Paineen seurauksena takaraivonluissa tapahtuu hajoamista ja luun ohentuessa niska-aukon koko kasvaa, jolloin pikkuaivot työntyvät pidemmälle. Myös aivo-selkäydinnesteen kierto heikkenee, mikä saattaa voimistaa onteloiden muodostumista. Tämä saattaa olla syy sille miksi syringomyeliamuutoksellinen koira voi olla täysin oireeton. Se voi myös liittyä lääkehoidon vaihtelevaan tehoon (Driver ym. 2012). Driver ym. (2013b) havaitsivat toisessa tutkimuksessa, että koirilla, joilla on SM ja CM, pikkuaivojen sykkiminen on paljon voimakkaampaa, kuin koirilla joilla on pelkkä CM. Sykkimisen voimakkuus korreloi myös ontelon kokoon (Driver ym. 2013b).

Driver ym. (2010b) havaitsivat, että aivokammiot olivat suuremmat alle 2-vuotiailla syringomyeliaa sairastavilla cavaliereilla kuin syringomyelian osalta terveillä yli 5-vuotiailla. Aivokammion laajentumat ovat seurausta aivo-selkäydinnesteen kierron häiriöstä (Driver ym. 2010a).

Chiari-tyyppisen epämuodostuman syyksi on epäilty tilahtausta, joka johtuu aivojen takakuopan epänormaalin pienestä koosta sekä aivokudoksen suuresta määrästä. Näiden seurauksena pikkuaivot eivät mahdu normaalille paikalle vaan työntyvät niska-aukkoon tai sen läpi (Cappello ym. 2007, Driver ym. 2013a). Tutkimustulokset ovat olleet vaihtelevia. Cross'in ym. (2009) tutkimuksessa havaittiin, että cavaliereilla on suhteellisesti pienempi takakuoppa kuin labradorinnoutajalla, kuitenkin vastaavan

kokoinen kuin muilla pienillä roduilla. Cavalierien takakuopan sisältämän aivokudoksen määrä taas oli suhteellisesti yhtä suuri kuin labradorinnoutajalla (Cross ym. 2009). Schmidt'in ym. (2012a) tutkimuksessa ei löydetty eroa takakuopan koossa, kun verrattiin cavaliereja ja ranskanbuldoggeja. Myös Schmidt'in ym. (2014) tutkimuksessa todettiin, että cavalierien takakuopan koko on normaali, kun verrataan muihin rotuihin ja suhteutetaan mittaustulokset koirien painoihin.

Shaw'n ym. (2013) tutkimuksessa huomattiin, että cavalierien kallon takakuoppa on etuosastaan suhteellisesti suurempi kuin takaosasta, verrattaessa muihin pienikokoisiin rotuihin ja labradorinnoutajiin. Myös pikkuaivojen koko oli suhteessa suurempi kuin vertailuun käytetyillä roduilla (Shaw ym. 2013). Havainnot voivat kertoa takaraivonluun epänormaalista kehityksestä, joka liittyy sikiönkehityksen aikana tapahtuvaan häiriöön (Driver ym. 2013a, Shaw ym. 2013). Myöskään Cerda-Gonzalez'in ym. (2009a) tutkimuksessa ei havaittu kallonkuopan olevan epänormaalin pieni, mutta takaraivonluu oli alikehittynyt. Chiari-tyyppiseen epämuodostumaan liittyi myös tavallista suurempi niska-aukon läpimitta (Cerda-Gonzalez ym. 2009a). Tutkimuksissa on havaittu, että cavaliereilla ja griffon bruxellois -rotuisilla koirilla kallon luusaumat luutuvat kiinni normaalia aikaisemmin, mikä voi aiheuttaa ongelmia kallon pohjan ja takakuopan muodostumisessa (Driver ym. 2013a).

Myös koiran kallon koon ja mittasuhteiden vaikutusta on tutkittu. Cavalierin päänmallin on havaittu vaikuttavan syringomyelian ilmenemiseen. Mitchell'in ym. (2014) tutkimuksessa havaittiin, että vähemmän brakykefaalisilla cavaliereilla oli pienempi riski saada syringomyelia. Syringomyelia riskin osalta hyvä kallon malli oli sellainen, että takaraivossa oli enemmän tilaa suhteessa kallon etuosaan. Syringomyelia riskiä lisäsi kupolimainen ja suhteellisen leveä kallo verrattuna sen pituuteen (Mitchell ym. 2014). Schmidt'in ym. (2011) tutkimuksessa havaittiin, että cavalierin kallo on malliltaan brakykefaalinen, mutta kallon ontelot ovat pituuteen nähden leveämmät kuin muilla brakykefaalisilla roduilla, joka saattaa altistaa chiari-tyyppiseen epämuodostumaan ja sitä kautta syringomyeliaan.

Cerda-Gonzalez'in ym. (2009b) tutkimuksessa havaittiin, että 77 %:lla cavaliereista, joilla oli sekä CM että SM, aivo-selkäydinnesteen virtaus oli tukkeutunut niska-aukon alueelta. Syringomyelian suhteen oireellisilla koirilla virtaus oli tukkeutunut 90 %:lla. Myös pelkkä CM aiheutti virtauksen heikkenemisen, joten niska-aukkoon työntyneet pikku-aivot aiheuttavat tukoksen. Cavaliereilla oli myös aivo-selkäydinnesteen

virtauksessa pyörteitä ja suihkauksia, jotka korreloivat syringomyelia-onteloiden kanssa, mutta eivät oireellisuuden (Cerde-Gonzalez ym. 2009b).

Harcourt-Brown'in ym. (2015) tutkimuksessa kuitenkin havaittiin, että pikkuaivojen painautuminen ja kiilautuminen ovat yleisiä erierotuisilla oireettomilla koirilla, joten ne eivät sovi chiari-tyyppisen epämuodostuman määritelmiksi. Nämä löydökset vaikuttavat olevan koirien normaalia rakenteellista vaihtelua. Lisäksi magneettikuvausasento, jossa pää on vartalon jatkeena saa pikkuaivot näkymään painautuneena tai kiilautuneena. Suurimmalla osalla cavaliereista on CM2-luokitus, mutta luokitus ei ole täysin yksiselitteinen, sillä se käsittää sekä niska-aukkoon kiilautuneita, että sen läpi tyräytyneitä pikkuaivoja. Tutkimuksen perusteella 44 % normaaleista koirista kuuluu CM1-luokkaan ja 22 % luokkaan CM2 (Harcourt-Brown ym. 2015). Cavaliereilla pikkuaivojen painautuminen sekä kiilautuminen näyttäisivät liittyvät brakykefaaliseen rakenteeseen, eivätkä näin ollen olisi epänormaaleja, mutta pikkuaivojen tyräytyminen niska-aukon läpi ei ole normaali rakenne. Brakykefaalisuuden määritelmä ei ole täysin yhtenäinen ja tietyt rodut on luokiteltu brakykefaalisiksi ilman, että niiden pään mittasuhteita on mitattu (Harcourt-Brown ym. 2015).

Hu'n ym. (2012) histologisissa tutkimuksissa huomattiin, että erityisesti suurten syringomyelia-onteloiden läheisyydessä oli normaalia enemmän verisuonia. Löydös voi kuitenkin johtua siitä, että verisuonille on vähemmän tilaa onteloiden takia. On myös mahdollista, että syringomyelian seurauksena kudokset käyttäytyvät vastaavasti kuin trauman yhteydessä, jolloin verisuonien määrä lisääntyy (Hu ym. 2012). Syringomyelia voi kehittyä myös muun sairauden seurauksena. Esimerkiksi välilevyn pullistuma tai aivokasvain voivat häiritä aivo-selkäydinnesteen kiertoa ja johtaa syringomyeliaan (Driver ym. 2013a).

2.2 Syringomyelian oireet ja kipu

Syringomyelian kliiniset oireet voivat alkaa missä iässä tahansa, mutta tyypillisesti ne alkavat kuuden kuukauden ja kolmen ikävuoden välillä. Sairauden vakavimmassa muodossa oireet alkavat yleensä alle 2-vuotiaalla koiralla. Syringomyelia on etenevä sairaus, mutta eteneminen on yksilöllistä. Osalla koirista oireet kehittyvät hyvin hitaasti

tai eivät lainkaan, kun taas toisilla sairaus voi muutamassa kuukaudessa johtaa koviin kipuihin ja vakaviin hermostollisiin ongelmiin (Rusbridge 2005).

Syringomyelian yleisin oire on raapiminen, joka kohdistuu erityisesti niskan ja hartioiden alueelle. Tyypillisesti raapiminen on valeraapimista eli koira raapii ilmaa, koskettamatta ihoaan lainkaan. Raapiminen on usein toispuoleista ja koira saattaa raapia itseään kävellessään. Sairaot koirat saattavat myös hangata naamaansa ja korviansa. Syringomyeliaan liittyvät myös epänormaali pääasennot, kuten koiran nukkuminen pää ylhäällä (Rusbridge ym. 2007).

Oireet ilmenevät usein koiran kiihtyessä. Osalla koirista oireet ovat pahimmillaan aamuisin ja iltaisin. Syringomyeliasta voi seurata myös vaikeuksia liikkeen hallinnassa sekä halvauksia ja skolioosia (Rusbridge ym. 2006, Parker ym. 2011). Myös chiari-tyyppinen epämuodostuma voi aiheuttaa samankaltaisia oireita kuin syringomyelia (Rusbridge ym. 2007). Chiari-tyyppisen epämuodostuman oireina on tyypillisesti pään ja korvien raapiminen, johon voi liittyä äänteleminen (Nalborczyk ym. 2017).

Monet oireista johtuvat syringomyelian aiheuttamasta hermoperäisestä kivusta. Hermoperäisestä kivusta johtuen koira voi olla kosketusyliherkkä pään ja niskan alueelta sekä haluton lähtemään lenkille (Rutherford ym. 2012). Pelkkä kaulapannan laittaminen tai koiran harjaaminen aiheuttavat sille epämukavan olon (Rutherford ym. 2012). Koira saattaa olla niin kivulias, että jo asennon vaihtaminen saa sen kiljaisemaan kivusta (Plessas ym. 2012). Sairailla koirilla esiintyy myös tavallista enemmän käytöshäiriöitä, joten niillä voi olla eroahdistusta sekä erilaisia pelkotiloja, esimerkiksi vieraiden ihmisten pelkoa (Rutherford ym. 2012).

Syringomyelian aiheuttaman hermoperäisen kivun uskotaan johtuvan vaurioista selkäytimen yläsarvessa (Rusbridge ym. 2007). Oireellisilla cavaliereilla yläsarvi on selvästi epäsymmetrinen, mitä ei havaittu tutkimuksessa käytetyillä muunrotuisilla kontrollikoirilla. Oireettomien cavalierien yläsarvi oli lievästi muuttunut, joten se viittaa siihen, että yläsarven kehittyminen huomattavan epäsymmetriseksi on yhteydessä oireiden alkamiseen (Hu ym. 2012). Chiari-tyyppisen epämuodostuman aiheuttaman kivun taustalla taas on pikkuaivojen tyräytymisen aiheuttama paine aivorungon kolmoishermon tumakkeisiin (Rusbridge ym. 2007).

Myös syringomyeliaan liittyvä valeraapiminen on yhteydessä suureen onteloon, joka ylettyy yläsarveen (Nalborczyk ym. 2017). Syringomyelia aiheuttaa oireita todennäköisimmin, jos ontelo on leveydeltään suuri (Plessas ym. 2012). Rusbridge'in ym. (2007) tutkimuksessa havaittiin, että ontelon ollessa vähintään 6,4 mm leveä 95 % koirista oireilee. Todennäköisesti suuri ja leveä ontelo aiheuttaa selkäyttimeen supistuman tai vakavimmillaan kudoksen tuhoutumisen, jonka vuoksi selkäydin ei toimi normaalisti. Samoin syringomyeliaan liittyvä skolioosi on yhteydessä leveisiin onteloihin (Rusbridge ym. 2007).

Myös ontelon epäsymmetrisyys lisää oireilun todennäköisyyttä (Schmidt ym. 2013). Epäsymmetrisyys on kuitenkin voimakkaasti korreloitunut syringomyelia-ontelon maksimileveyteen (Hu ym. 2012, Rusbridge ym. 2007, Schmidt ym. 2013). Teoriaa tukee tutkimuksessa tehty havainto, että kaikilla oireettomilla syringomyelian omaavilla koirilla oli symmetrinen ontelo (Schmidt ym. 2013). Lisäksi ontelon sijainnilla ja pituudella on vaikutusta oireiden syntyyn: selkäytimen yläosassa sijaitsevat ontelot aiheuttavat todennäköisemmin kipua (Rusbridge ym. 2006, Rusbridge ym. 2007). Oireellisten koirien ontelot ovat myös selkeämmin rajautuneita kuin oireettomilla koirilla (Hu ym. 2012).

Chiari-tyyppinen epämuodostuma ja syringomyelia ovat eteneviä sairauksia. Driver'n ym. (2012) tutkimuksessa koirat magneettikuvattiin kahdesti ja havaittiin, että ajan myötä pikkuaivojen tyräytyminen voimistui ja onteloiden korkeus kasvoi. Myös niska-aukon ja takakuopan koko kasvoi. Aivojen takaosa sekä aivokammiot pysyivät samankokoisina. (Driver ym. 2012). Wijnrocx'in ym. (2017) tutkimuksessa havaittiin, että syringomyelia muutos pahenee usein iän myötä, mutta heidän tutkimuksensa perusteella CM ei pahentunut. Cerda-Gonzalez'in ym. (2016) tutkimuksessa ei löydetty yhteyttä muutosten, kuten niska-aukon koon ja kliinisten oireiden kehittymisen välillä. Myöskään aiemmissa tutkimuksissa ei pystytty arvioimaan koiran kliinistä tilaa magneettikuvien perusteella (Rusbridge ym. 2007, Cerda-Gonzalez ym. 2009a, Hu ym. 2012).

Syringomyelia ei ole sukupuolisidonnainen sairaus, mutta osa steriloiduista nartuista oireili enemmän kiiman aikana. Tämä saattaa johtua kiiman aiheuttamasta stressistä, koska estrogeenin ei pitäisi vaikuttaa hermoperäiseen kipuun (Plessas ym. 2012).

Pelkkien oireiden perusteella ei pystytä tekemään syringomyelia-diagnoosia, koska myös muut sairaudet voivat aiheuttaa samankaltaisia oireita. Chiari-tyyppisen epämuodostuman ja syringomyelien havaitsemiseksi koira tulee magneettikuvata pään ja niskan alueelta. Myös monilta oireettomilta koirilta löydetään magneettikuvauksessa CM tai molemmat CM ja SM (Plessas ym. 2012).

2.3 Syringomyelien diagnosointi ja hoito

Syringomyelien ja chiari-tyyppisen epämuodostuman havaitsemiseksi koira on magneettikuvattava takaraivonluiden, pikkuaivojen ja selkäytimen alueelta (Carrera ym. 2009). Oireettomilla koirilla selkäydin kuvataan vain kaularangan alueelta. Tämä saattaa johtaa muutoksen aliarviointiin, koska onteloiden pituutta tai määrää ei pystytä arvioimaan. Onteloita voi esiintyä koko selkäytimen alueella ja suurin ontelo ei aina ole kaularangan alueella (Loderstedt ym. 2011). Loderstedt'in ym. (2011) tutkimuksessa kuitenkin havaittiin, että mikäli koiralla oli syringomyelia, sillä oli aina ontelo myös kaularangan alueella. Monet koirat ovat kuitenkin täysin oireettomia chiari-tyyppisestä epämuodostumasta ja/tai syringomyeliasta huolimatta (Cerde-Gonzalez ym. 2009b, Lewis ym. 2010a). Rusbridge ym. (2007) huomasivat, että kipuun liittyviä oireita oli 35 %:lla koirista, joilla oli syringomyelia.

Myös koiran pään asennolla kuvaustilanteessa on merkitystä. Mikäli koiran pää on samassa asennossa kuin sen seistessä, chiari-tyyppinen epämuodostuma nähdään paremmin kuin jos koiran pää on asetettu vartalon jatkeeksi. Luonnollista seisoma-asentoa vastaavassa päänasennossa huomattiin myös pikkuaivojen työntyneen voimakkaammin koirilla, joilla on sekä CM että SM, kuin niillä joilla on pelkkä CM. Seisoma asennossa huomattiin myös, että koirilla, joilla on pelkkä CM, on enemmän tilaa selkäydinkanavan nesteelle (Upchurch ym. 2011). Kromhout ym. (2015) havaitsivat, että chiari-tyyppisen epämuodostuman voi havaita myös tietokonetomografiakuvauksella, mutta menetelmä ei sovellu syringomyelien diagnosointiin.

Syringomyeliaan ei ole parantavaa hoitoa, mutta sitä voidaan hoitaa lääke- ja leikkaushoidolla. Lääkityksen tarkoituksena on helpottaa koiran oloa. Usein lääkitys koostuu kipulääkkeestä sekä aivo-selkäydinnesteen tuotantoa vähentävästä lääkkeestä (Rusbridge ym. 2006). Syringomyeliaa sairastavien koirien käyttäytymistutkimuksessa

huomattiin, että lääkittyjen koirien elämänlaatu oli heikompi ja niillä oli enemmän hermoperäistä kipua kuin ilman lääkitystä olevilla. Syy saattaa kuitenkin olla, se että lääkittyjen koirien oireet ovat olleet jo alkuaan vakavammat (Rutherford ym.2012).

Mikäli lääkityksestä ei ole riittävästi apua, voidaan käyttää myös leikkaushoitoa. Tyypillisesti leikkauksessa poistetaan takaraivosta luuta, jotta pikkuaivoilla olisi enemmän tilaa ja paine vähenisi niska-aukossa. Leikkaus ei kuitenkaan poista onteloita, mikä on havaittu leikkauksen jälkeisissä magneettikuvauksissa (Rusbridge 2005, Rusbridge 2007, Pomianowski ja Adamiac 2013). Koirat yleensä toipuvat hyvin leikkauksesta ja 80 %:lla leikatuista koirista oireet vähenivät. Leikkaus ei kuitenkaan poista hermoperäistä kipua täysin. Lisäksi suurimmalla osalla koirista oireet alkoivat myöhemmin pahentua uudelleen. Syynä on todennäköisesti arpikudoksen muodostuminen (Rusbridge 2007).

Lisäksi on olemassa harvinaisempi leikkausmenetelmä, jolla vaikutetaan selkäytimen onteloon. Menetelmässä muodostetaan oikovirtausyhteys syringomyelia-ontelon ja lukinkalvonontelon välille, jotta syringomyelia-ontelo pienenisi tai poistuisi kokonaan. Suurimmalla osalla (81,8 %) leikatuista koirista oireet helpottivat. Osalla koirista ontelo pieneni, mutta ei poistunut kokonaan (Motta ja Skerritt 2012). Myös akupunktiosta on havaittu olevan apua syringomyelian oireiden lievittämiseen, kun akupunktiota on käytetty tavanomaisten hoitomuotojen rinnalla (O'Leary 2016).

Suurin osa (85–89 %) omistajista on sitä mieltä, että heidän syringomyeliaa sairastavien cavalierien elämänlaatu on hyvä. Koirat ovat kuitenkin hyviä peittämään kipunsa, joten omistajien voi olla vaikea arvioida koiran vointia (Plessas ym. 2012, Rutherford ym. 2012). Lisäksi sairaiden koirien omistajat voivat tottua koiriensä oireisiin, jolloin he eivät enää huomaa niitä yhtä hyvin (Rusbridge 2007).

2.4 Syringomyelian yleisyys ja kuvaustulosten luokitusjärjestelmä

Parker ym. (2011) tutkimuksen perusteella noin 46 %:lla cavalier kingcharlesinspanieleista on oireeton syringomyelia. Sairaus on ikäsidonainen, joten vuoden vanhoista cavaliereista 20 %:lla on syringomyelia ja yli 6-vuotiaista jopa 70 %:lla. Tarkkoja määriä on kuitenkin vaikea arvioida, koska yli 5-vuotiaita koiria oli kuvattu vähän ja oireilevia koiria ei otettu mukaan tutkimukseen. Omistajat ovat myös

saattaneet tietoisesti tuoda oireilevia koiria tutkittavaksi (Parker ym. 2011). Syringomyeliaa oireilevien koirien tarkkaa määrää ei tiedetä (Plessas ym. 2012). Tanskalaisessa tutkimuksen arvioitiin oireilevien määrän olevan 15,4 % yli 6-vuotiailla cavaliereilla (Thøfner ym. 2014).

Ensimmäinen syringomyelian vähentämiseen pyrkivä kansainvälinen jalostusohjelma otettiin käyttöön vuonna 2006 ja sen noudattaminen oli vapaaehtoista. Koirat luokiteltiin magneettikuvien perusteella viiteen luokkaan: A, C, D, E ja F. A-luokkaan kuuluivat yli 2,5-vuotiaat oireettomat koirat, joilla ei ollut keskuskanavan laajentumaa tai laajentuma oli leveydeltään alle 2 mm. Mikäli oireettomalla yli 2,5-vuotiaalla koiralla oli yli 2 mm syringomyelia-ontelo, se kuului luokkaan D. Luokkien C ja E koirat olivat alle 2,5-vuotiaita oireettomia koiria; C-luokan koirilla ei ollut syringomyeliaa ja E-luokan koiralla oli. Koiralle saattoi kuitenkin myöhemmin kehittyä syringomyelia, jolloin aiempi luokitus muuttui. Kaikki oireelliset koirat saivat luokituksen F koiran iästä riippumatta. (Knowler ym. 2011). Nämä luokitukset olivat käytössä myös Suomen Cavalier kingcharlesinspanieliyhdistyksellä vuoteen 2014 asti.

Vuonna 2010 British Veterinary Association otti käyttöön uuden arvosteluasteikon, jonka on tehnyt Clare Rusbridge (Herrtage ym. 2012). Arvosteluasteikko on otettu käyttöön monissa maissa. Myös Suomen Kennelliiton hallitus hyväksyi British Veterinary Association'in luokitukseen perustuvan luokitusjärjestelmän kaikkia rotuja koskevaksi lokakuussa 2013 ja se tuli voimaan tammikuussa 2014 (Suomen Kennelliitto, Jalostusohjesääntö 2016).

Uudessa asteikossa syringomyelian ikäsidonnaisuus huomioidaan aikaisempaa luokitusta tarkemmin (Herrtage ym. 2012). Syringomyelia ja chiari-tyyppinen epämuodostuma luokitellaan kumpikin kolmeen luokkaan; syringomyelia SM0, SM1 ja SM2 -luokkiin ja chiari-tyyppinen epämuodostuma CM0, CM1 ja CM2 -luokkiin. Myös lisälöydöksenä oleva aivokammionlaajentuma luokitellaan vastaavasti kolmiportaisesti (VM0, VM1, VM2). Kuvausiän suhteen koirat luokitellaan samoin kolmeen luokkaan a, b ja c (taulukko 1) (Herrtage ym. 2012, Suomen Kennelliitto).

Syringomyelia ei kuulu millään rodulla PEVISA-ohjelmaan eli rotukohtaiseen Perinnöllisten vikojen ja sairauksien vastustamissääntöön, joten jalostuskoirien magneettikuvaaminen on vapaaehtoista. Rotujärjestöt vastaavat jalostusohjeista syringomyelian ja chiari-tyyppisen epämuodostuman suhteen (Suomen Kennelliitto).

Taulukko 1. Suomen Kennelliiton määrittämät syringomyelian, chiari-asteen, aivokammion laajentuman ja kuvausiän luokitukset kaikille koiraroduille. Luokitus otettiin käyttöön kaikilla roduilla vuonna 2014.

Luokitus	Selitys luokalle
	<i>Syringomyelia-aste:</i>
SM0	Normaali, keskuskanavan läpimitta alle 1,0 mm (ei keskuskanavan laajentumaa havaittavissa)
SM1	Keskuskanavan läpimitta 1,0-1,9 mm
SM2	Keskuskanavan läpimitta ≥ 2 mm, myös keskuskanavan ulkopuoliset syrinx-muodostumat (riippumatta keskuskanavan halkaisijasta) tai syrinxin esiaste (presyrinx)
	<i>Chiari-aste:</i>
CM0	Normaali, pikkuaivojen takareuna pyöreä
CM1	Pikkuaivojen takareunassa painauma, mutta aivo-selkäydinnestettä näkyvissä pikkuaivomadon (vermis) takaosan ja kallon ison aukon (foramen magnum) välissä
CM2	Pikkuaivot puristuneet kallon isoon aukkoon tai tyräytyneet sen läpi
	<i>Aivokammion laajentuma:</i>
VM0	Sivuaivokammion läpimitta pienempi kuin aivokuoren läpimitta
VM1	Sivuaivokammion läpimitta yhtä suuri kuin aivokuoren läpimitta
VM2	Sivuaivokammion läpimitta suurempi kuin aivokuoren läpimitta
	<i>Ikä:</i>
a	Yli 5-vuotiaat
b	3–5-vuotiaat
c	18 kk–3-vuotiaat

2.5 Syringomyelian perinnöllisyys

Syringomyelia on todettu perinnölliseksi, mutta perinnöllisyyttä on tutkittu melko vähän ja tarkkaa periytymistapaa ei tiedetä. Sairaats vanhemmat ovat saaneet terveitä pentuja ja terveet vanhemmat sairaita pentuja, joten syringomyelia ei periydy autosomaalisesti dominoivasti yhden lokuksen välityksellä (Lewis ym. 2010a,b, Knowler ym. 2011). Syringomyelia ei myöskään ole peräisin yhdestä haitallisesta mutaatiosta, joka olisi sattuman, satunnaisajautumisen sekä pienen tehollisen populaatiokoon myötä yleistynyt rodussa. Koiran värillä ei ole vaikutusta syringomyelian ilmenemiseen (Lewis ym. 2010a). Myöskään sukupuolella ei ole vaikutusta sairastumiseen, joten syringomyelia ei ole sukupuolisidonnainen sairaus (Parker ym. 2011). Lisäksi on huomattu, että lievästi sairaiden vanhempien jälkeläiset saavat yleensä vakavampia oireita kuin vanhempansa.

Oireet alkavat myös nuoremmalla iällä. Vaikuttaa siltä, että syringomyelia pahenee sukupolvien saatossa (Rusbridge ja Knowler 2004).

Wijnrocx'in ym. 2017 tutkimuksessa selvitettiin oliko Alankomaissa tapahtunut perinnöllistä vähenemistä syringomyelian ja chiari-tyyppisen epämuodostuman osalta 12 vuoden aikana. Aineisto sisälsi 1249 magneettikuvaustulosta cavalier kingcharlesinspanieleista vuosilta 2004–2015. Tulokset oli luokiteltu British Veterinary Association'in luokituksiin perustuvan luokitusjärjestelmän mukaisesti. Kaikki 1020 magneettikuvattua cavalier kingcharlesinspanielia olivat jalostuskandidaatteja. Vain 906 cavalierin sukutaulu oli tiedossa, joten niiden avulla arvioitiin periytymisaste, joka oli kohtuullisen korkea $h^2 = 0,30$, kun se arvioitiin keskuskanavan läpimitan avulla (mm). Periytymisaste arvioitiin myös luokitusten perusteella, mutta se jäi huomattavasti matalammaksi $h^2=0,13$, koska tietoa menetettiin luokituksia käytettäessä. Molemmissa malleissa oli mukana koiran ikä kuvaushetkellä sekä eläinlääkäriaseman ja kuvausvuoden yhteisvaikutus. Wijnrocx'in ym. 2017 havaitsivat, että jonkun verran perinnöllistä vähenemistä oli tapahtunut. Lisäksi havaittiin, että chiari-tyyppisen epämuodostuman ja syringomyelian välillä on matala tilastollisesti merkitsevä korrelaatio 0,18.

Myös Lewis'in ym. 2010a tutkimuksessa periytymisaste oli kohtuullisen korkea $h^2 = 0,37$, mutta keskivirhe oli suuri (0,15). Aineistossa oli 384 Kennel Club'iin rekisteröityä cavalier kingcharlesinspanielia, jotka oli magneettikuvauksessa luokiteltu syringomyelian osalta terveiksi tai sairaiksi. Tutkimukseen valitut koirat olivat useammasta eri perheestä ja ne olivat kuvattu 1998–2009. Koiran syntymävuosi ja kuvausikä todettiin tilastollisesti merkitseviksi. Lewis'in ym. 2010a tutkimuksen perusteella saatiin viitteitä perinnöllisestä vähenemistä syringomyelian osalta, joten jalostusohjelmilla pystytään vähentämään syringomyelian ilmenemistä.

Thøfner'in ym. 2014 tanskalaisessa tutkimuksessa oireellisen syringomyelian periytymisasteeksi saatiin huomattavasti korkeampi arvo ($h^2 = 0,81$), mutta aineisto sisälsi vain 240 cavalier kingcharlesinspanielia. Tutkimukseen otettiin yli 6-vuotiaita cavaliereja, jotka olivat syntyneet vuonna 2001. Omistajien vastausten perusteella määriteltiin oliko koirilla kliinisiä syringomyelian oireita. Lisäksi magneettikuvattiin 8 pentuetta, joista jokaisessa oli vähintään yhdellä sisaruksista kliinisiä oireita (17 oireellista ja 17 oireetonta cavalieria). Syringomyelia onteloiden ja oireiden välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä, mutta oireilevilla koirilla oli merkittävästi

leveämmät syringomyelia-ontelot. Koirien tilanteesta kysyttiin omistajilta uudelleen 5-vuoden kuluttua. Suurin osa oireettomista koirista, joilla oli 6-vuotiaana havaittu magneettikuvauksella syringomyelia, oli oireettomia edelleen.

Cavalier kingcharlesinspanieleiden pään malli on muuttunut jalostuksen seurauksena ja pään mallin on epäilty vaikuttavan syringomyelian ilmenemiseen (Lewis ym. 2010a, Mitchell ym. 2014). Kasvattajat ovat uskoneet, että leveä ja suuri kallo vähentäisi syringomyelia riskiä. Mitchell ym. (2014) tutkimuksessa kuitenkin todettiin, ettei tämä pidä paikkansa, vaan ennemminkin edellä mainittu päänmalli voi lisätä syringomyelia riskiä. Myös suuret luomiraot voivat kertoa sairauriskistä. Rotumääritelmä kuitenkin edellyttää, että rodulla kuuluu olla suuret silmät. Jatkossa näyttelytuomareita ja eläinlääkäreitä tulisi opastaa tunnistamaan terve kallonmalli ja sitä kautta pystyttäisiin vaikuttamaan myös kasvattajien valintoihin (Mitchell ym. 2014).

Griffon bruxellois-rodun osalta on tutkittu australianterrierin kanssa vahingossa tapahtuneen roturisteytyksen vaikutusta syringomyeliaan ja chiari-tyyppiseen epämuodostumaan (Knowler ym. 2016). Tutkimuksen mukaan roturisteytyksen avulla on mahdollista vähentää syringomyelian ja chiari-tyyppisen epämuodostuman esiintymistä.

2.6 Syringomyelian vähentämiseen tähtäävät toimenpiteet

Vuonna 2006 julkaistiin ensimmäinen magneettikuvaustuloksiin perustuva kansainvälinen jalostusohjelma, jonka tavoitteena oli vähentää nuoruusiällä kehittyvää syringomyeliaa sekä oireellisten koirien määrää (Knowler ym. 2011). Oireelliset ja alle 2-vuotiaat koirat, joilla oli syringomyelia, suositeltiin jätettäväksi pois jalostuksesta (Driver ja Volk 2011). Muutamit kasvattajat, joista valtaosa oli alankomaalaisia, olivat noudattaneet vastaavaa jalostusohjelmaa jo vuodesta 2004 (Knowler ym. 2011). Suomessa ensimmäisiä koiria kuvattiin vuonna 2007, jonka jälkeen cavalier-rotuyhdistys suositteli kasvattajia noudattamaan taulukon 2 mukaista parituskumppanin valintaa. Nykyiset suositukset parituskumppanin valintaan on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 2. Vuosien 2006–2010 voimassa olleen syringomyelian luokitusjärjestelmän mukaiset rotuyhdistyksen suositukset parituskumppanin valintaan cavalier kingcharlesinspanieleilla.

Paritettavan koiran syringomyeliakoodi	Koiran ikä kuvattaessa	Syringomyeliastatus (keskuskanavan laajentuma)	Suositus parituskumppanista
A	Yli 2,5	Ei ole tai selkäydinkanavan laajentuma on alle 2mm	A, C, D
C	Alle 2,5	Ei ole	A (tutkimus tulisi uusia vanhempana)
D	Yli 2,5	On, mutta koira on oireeton	A
E	Alle 2,5	On, mutta koira on oireeton	Koira ei tule käyttää jalostukseen
F	Mikä tahansa	Koiralla on oireita	Koira ei tule käyttää jalostukseen

Taulukko 3. Nykyiset, vuonna 2014 Kennelliiton käyttöönotettavaan syringomyelian luokitusjärjestelmään pohjautuvat, suositukset parituskumppanin valintaan cavalier kingcharlesinspanieleilla.

Paritettavan koiran syringomyeliakoodi (SM + ikä)	Koiran ikä kuvattaessa	Koiran keskuskanavan laajentuma	Suositus parituskumppanista
SM0a, SM0b, SM1a ja SM1b	Yli 3 vuotta	Ei ole tai laajentuma on alle 2 mm	Kaikki paitsi S-luokituksen saaneet koirat
SM2a ja SM2b	Yli 3 vuotta	Selkäydinkanavan laajentuma on yli 2 mm	SM0a, SM0b, SM1a ja SM1b
SM0c, SM1c ja SM2c	Alle 3 vuotta	Ei ole tai selkäydinkanavan laajentuma on yli 0 mm	SM0a, SM0b, SM1a ja SM1b
S	Mikä tahansa	On, koiralla oireita	Koira ei tule käyttää jalostukseen

Knowler ym. (2011) selvittivät vuonna 2006–2010 käytössä olleen jalostusohjelman vaikutusta syringomyelian ilmenemiseen. Tutkimuksessa huomioitiin ainoastaan vanhempien ja jälkeläisen kuvaustulokset. Tutkimuksessa huomattiin, että syringomyelian osalta terveitä jälkeläisiä syntyi eniten terveeksi kuvatuista vanhemmista. Erityisesti jos vähintään toinen vanhemmista oli kuvattu yli 5-vuotiaana A-tuloksella. Terveiden vanhempien pennuista 70 prosentilla ei ollut syringomyeliata. Mikäli molemmilla vanhemmilla oli havaittu kuvauksessa syringomyeliata, myös valtaosalla pennuista (92 %) oli syringomyeliata. Tutkimuksessa huomattiin myös, että

paritettaessa C-luokituksen saanut nuori koira A-luokituksen saaneen koiran kanssa, terveitä jälkeläisiä oli 63 % (Knowler ym. 2011).

Cavalier kingcharlesinspanieli -rodun jalostus ei ole mahdollista pelkkien yli 5-vuotiaana A-tuloksella kuvattujen koirien avulla, niiden vähäisen määrän vuoksi. Rodun pienen tehollisen populaatiokoon (suomalaisessa tutkimuksessa rodun tehollinen populaatiokoko oli vain 38, Paakala 2011) takia myös luokituksen D saaneiden koirien jalostuskäyttö on yleensä sallittua. Knowler ym. (2011) tutkimuksen perusteella D-luokituksen saaneen koiran jälkeläisistä 77 %:lla oli syringomyelia, vaikka toinen vanhemmista oli täysin terve. Vuosien 2006–2010 jalostusohjelmassa D-luokituksellisia koiria ei tarvinnut jättää pois jalostuksesta, vaikka muutos olisi ollut niin suuri, että se on todennäköisesti ollut koiralla jo ennen 2,5 vuoden ikää. Nämä koirat olisivat todennäköisesti saaneet luokituksen E, jos ne olisi kuvattu aiemmin. Tutkimuksen tulokset antoivat myös viitteitä siitä, että jalostusohjelman myötä syringomyelia oli vähentynyt nuorilla koirilla (Knowler ym. 2011).

Tehokkain tapa syringomyelian vähentämiseen olisi jalostusarvojen hyödyntäminen, koska niiden avulla kasvattajat saavat arvion koiriensa riskistä periyttää sairautta, eikä päätöksiä tarvitse tehdä pelkkään jalostuskandidaatin fenotyypin perusteella (Lewis ym. 2010b). Jalostusarvot taudille tulisi arvioida tarkkojen keskuskanavan läpimittojen avulla (Wijnrocx ym. 2017). Myös kuvaamattomille koirille voidaan laskea jalostusarvot sukuun perusteella, kunhan suku on riittävän laajasti tutkittua. Jalostusarvot ovat sitä luotettavampia mitä enemmän havaintoja on. Siksi on erittäin tärkeää, että kaikkien magneettikuvattujen koirien löydökset annetaan arvioitavaksi jalostusarvojen laskemiseen. Myös uudelleen kuvattujen koirien tulokset ovat tärkeitä populaation koirien jalostusarvojen ennustamisessa (Knowler ym. 2011).

Jalostusohjelma vaatii toimiakseen myös riittävän tiedonkeruujärjestelmän sekä kunnollisen jalostusarvojen laskentamenetelmän. Lisäksi jalostusohjelman toteutumista tulee valvoa. Tietoa tarvitaan myös populaation vaihtelun tilasta. Esimerkiksi yksilöiden keskimääräisestä sukulaisuudesta ja sukusiitosasteesta, sekä tietoa siitä, kuinka suurta osaa uroksista ja nartuista käytetään jalostukseen. Jalostusohjelman avulla voidaan myös arvioida, miten tehokkaasti sairaiden koirien määrää voidaan vähentää noudattamalla ohjelmaa (Lewis ym. 2010b).

Cavalier kingcharlesinspanielin kohdalla syringomyeliasta on vaikea päästä kokonaan eroon, koska sairaus on rodussa yleinen. Lisäksi kasvattajat käyttävät mielellään nuoria

koiria jalostukseen joista ei tiedetä kehittykö niille syringomyelia vanhemmalla iällä (Knowler ym. 2011). Aiempi suositus koirien magneettikuvaamisesta 2,5 vuoden iässä ei ollut järkevä, koska sairaus ei välttämättä ehdi vielä kehittyä nuorille koirille. Tästä syystä koirat tulisi kuvata vasta yli 3-vuotiaana. Kaikki kasvattajat eivät ole halukkaita teettämään jalostuskandidaateille kallista magneettikuvausta, joka on ainoa tapa diagnosoida syringomyelia (Parker ym. 2011). Kaikki koiran omistajat ja kasvattajat eivät myöskään tunnista syringomyelian ja chiari-tyyppisen epämuodostuman aiheuttamia oireita (Knowler ym. 2011).

3 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tutkimuksen tavoitteita ovat

- 1) arvioida syringomyeliaan liittyvän selkäytimen keskuskanavan (tai sen ulkopuolisten onteloiden) koon periytymisaste suomalaisessa cavalierpopulaatiossa
- 2) arvioida systemaattisten tekijöiden esimerkiksi sukupuolen ja syntymävuoden vaikutusta syringomyeliaan tällä rodulla.

4 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkielmassa käytetty aineisto saatiin Suomen Kennelliitolta ja se sisälsi magneettikuvaustulokset 690 cavalierista. Koirat oli magneettikuvattu ja lausuttu Kennelliitossa 22.11.2016 mennessä. Aineistossa oli koirien magneettikuvista tehdyt yhteenvedot: koiran rekisterinumero, kuvannut eläinlääkäri, lausunut eläinlääkäri, chiari-tyyppisen epämuodostuman aste, keskuskanavan läpimitta, syringomyelia-luokitukset, aivokammionlaajentuman luokitus, kuvauspäivä ja lausumispäivä. Kaikkia tietoja ei ollut saatavissa kaikista koirista.

Magneettikuvat oli luokiteltu Suomen Kennelliiton arvosteluasteikon mukaisesti (taulukko 1). Koirat oli luokiteltu mahdollisen syringomyelia-muutoksen (SM-luokat), chiari-tyyppisen epämuodostuman (CM-luokat) ja aivokammion laajentuman (VM-luokat) osalta luokkiin 0, 1 ja 2. Myös iän suhteen koirat oli luokiteltu kolmeen

luokkaan a, b ja c (taulukko 1). Alle 1,5-vuotiaina oli kuvattu vain yksittäisiä koiria. Nämä koirat lisättiin luokkaan c. Kuvauksen yhteydessä tutkittiin myös koirat erittävän välikorvantulehduksen varalta, mutta en pyytänyt näitä lausuntoja Kennelliitolta.

Aineisto oli melko pieni, joten sitä ei lähdetty rajaamaan. Kuusi koiraa oli magneettikuvattu kahteen kertaan, joten näiden koirien kohdalla uudempi myöhemmällä iällä tehty kuvaustulos otettiin mukaan ja aiempi poistettiin. Osalla koirista oli virheellinen rekisterinumero, joka korjattiin oikeaksi. Ulkomaiset koirat poistettiin aineistosta, koska niiden sukua ei ollut sukupuuaineistosta. Ulkomaisten koirien poiston jälkeen aineistoon jäi 684 koiran magneettikuvaustulokset.

4.1 Magneettikuvausten lausunnot

Keskuskanavan läpimittaan tai sen ulkopuolisten onteloiden kokoon perustuvan syringomyelia-luokituksen (SM-luokitus) mukaan jaoteltuna aineiston koirat jakautuivat melko tasaisesti kaikkiin kolmeen luokkaan (taulukko 4). Chiari-tyyppinen epämuodostuma (CM1 tai CM2) oli 99,1 %:lla koirista. Koska suurimmalla osalla koirista oli chiari-tyyppisen epämuodostuma, sen vaikutusta syringomyelian ilmenemiseen ei voitu tutkia. Aivokammionlaajentuma oli 13,7 %:lla aineiston koirista, joten valtaosa (86,3 %) koirista oli aivokammionlaajentuman osalta terveitä (VM0) (taulukko 4).

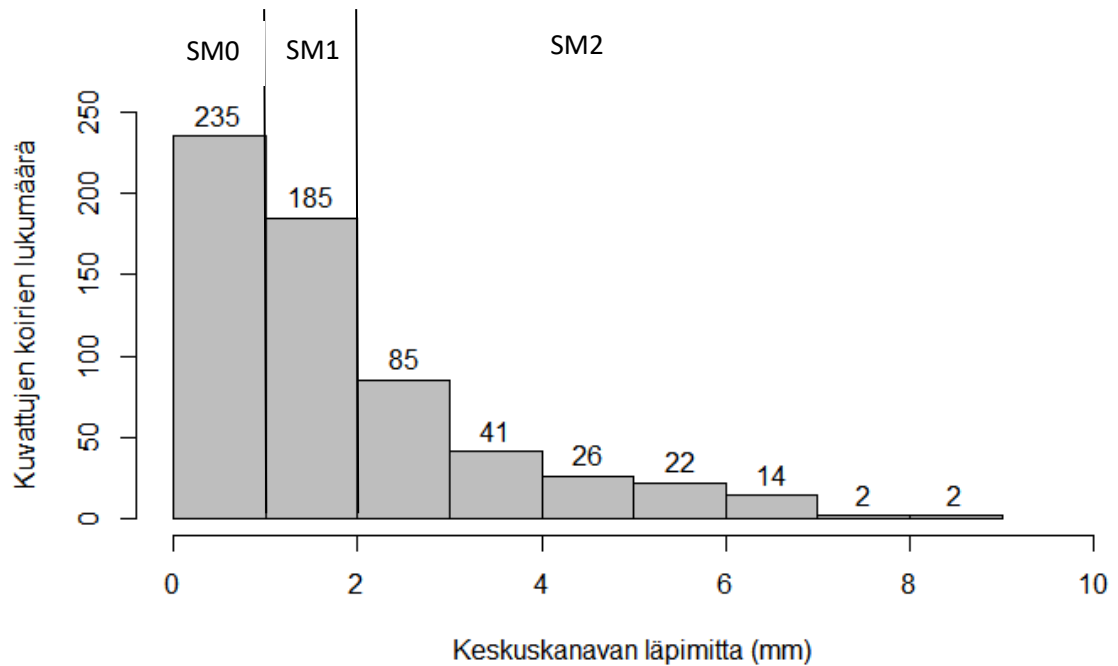
Taulukko 4. Magneetikuvattujen cavalier kingcharlesinspanielien lukumäärät syringomyelian, chiari-asteen ja aivokammion laajentuman mukaan luokiteltuna (Suomen Kennelliiton noudattaman luokitus).

	Kaikki kuvatut	Urokset	Nartut
Luokitus	Syringomyelia		
SM0	217	65	152
SM1	241	90	151
SM2	221	84	137
yht.	679 (tieto puuttuu 5)	239	440
	Chiari-aste		
CM0	6	2	4
CM1	24	6	18
CM2	639	227	421
yht.	669 (tieto puuttuu 15)	235	443
	Aivokammion laajentuma		
VM0	590	204	386
VM1	45	15	30
VM2	49	20	29
yht.	684	239	445

4.2 Keskuskanavan läpimitta

Varsinainen tutkittava ominaisuus oli keskuskanavan läpimitta tai sen ulkopuolisten onteloiden koko. Kyseessä on jatkuva muuttuja, joka voi vaihdella välillä 0–10 mm. Virallisessa kolmiportaisessa syringomyelian luokittelussa (SM-luokitus) menetetään tarkkuutta, joten tutkielmassani käytin keskuskanavan ja mahdollisten syringomyelia-onteloiden tarkkoja läpimittoja.

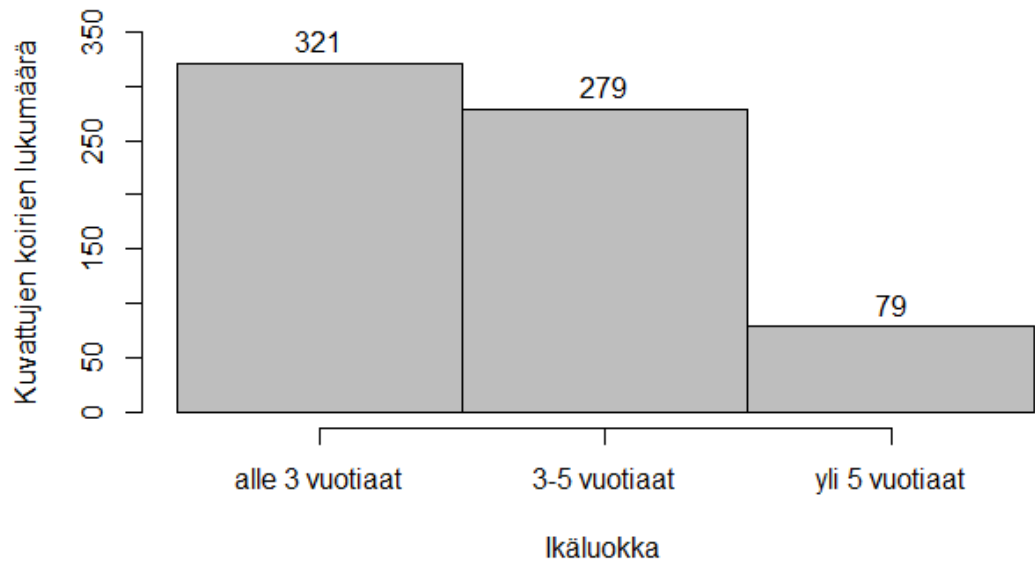
Aineistossa 612 koiralle oli merkitty keskuskanavan tarkka läpimitta tai sen ulkopuolisten onteloiden koko. Läpimittojen jakauma on esitetty kuvassa 2. Keskuskanavan läpimitta oli alle 1 mm 235 koiralla ja näiden syringomyelia-luokitus oli täten SM0. Aineistossa oli myös koiria, jotka olivat saaneet luokituksen SM0, mutta joilta puuttui tieto keskuskanavan läpimitasta. Näiden koirien keskuskanavan läpimitaksi merkittiin 0 mm. Keskuskanavan läpimitan arvo jäi puuttumaan vielä 72 koiralta (eli 10,5 %:lta), jotka kuuluivat luokkiin SM1 ja SM2.



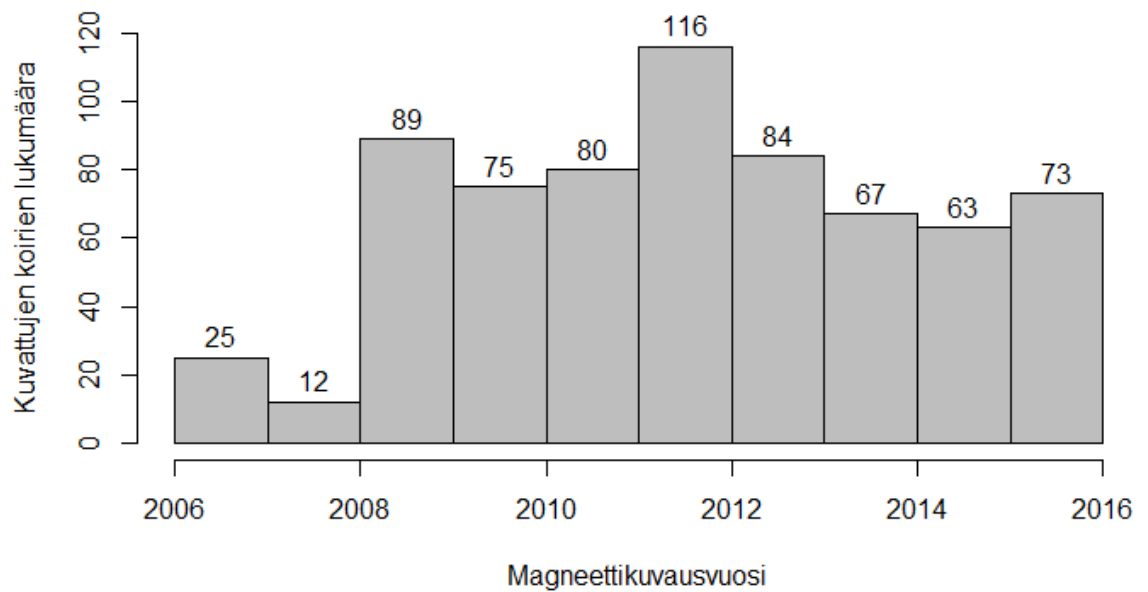
Kuva 2. Magneettikuvattujen cavalier kingcharlesinspanielien keskuskanavan läpimittojen jakauma.

4.3 Ominaisuuksiin vaikuttavat systemaattiset tekijät sekä niiden luokittelu

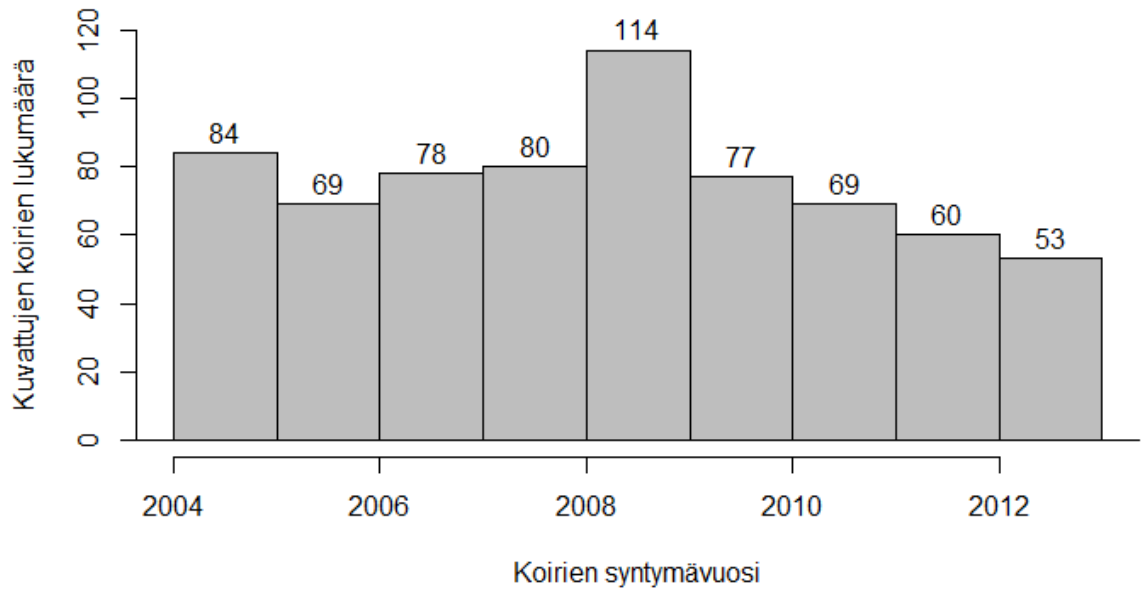
Magneettikuvatuista koirista uroksia oli 239 ja narttuja 445 (taulukko 4). Koirat oli luokiteltu kuvausiän mukaan kolmeen luokkaan. Eniten koiria oli kuvattu alle 3 vuoden iässä (321) ja vähiten yli 5 vuoden iässä (79) (kuva 3). Yli kolmen mutta alle viiden vuoden ikäisenä kuvattuja koiria oli 279. Koirat oli kuvattu vuodesta 2007 alkaen (kuva 4). Kuvatut koirat olivat syntyneet vuosina 1998–2015 (kuva 5). Vuosina 1998–2004 syntyneitä koiria oli kuvattu melko vähän (55 kpl), koska magneettikuvaaminen aloitettiin laajemmin vasta vuonna 2009. Tämän takia ennen vuotta 2005 syntyneet yhdistettiin vuonna 2005 syntyneiden luokkaan. Lisäksi vuonna 2014–2015 syntyneistä koirista oli kuvattu vain kuusi, koirien nuoren iän vuoksi, joten ne yhdistettiin vuoteen 2013 (kuva 5). Kuvatuista koirista eniten oli syntynyt tammikuussa (137 koiraa) ja vähiten toukokuussa (38 koiraa) (kuva 6).



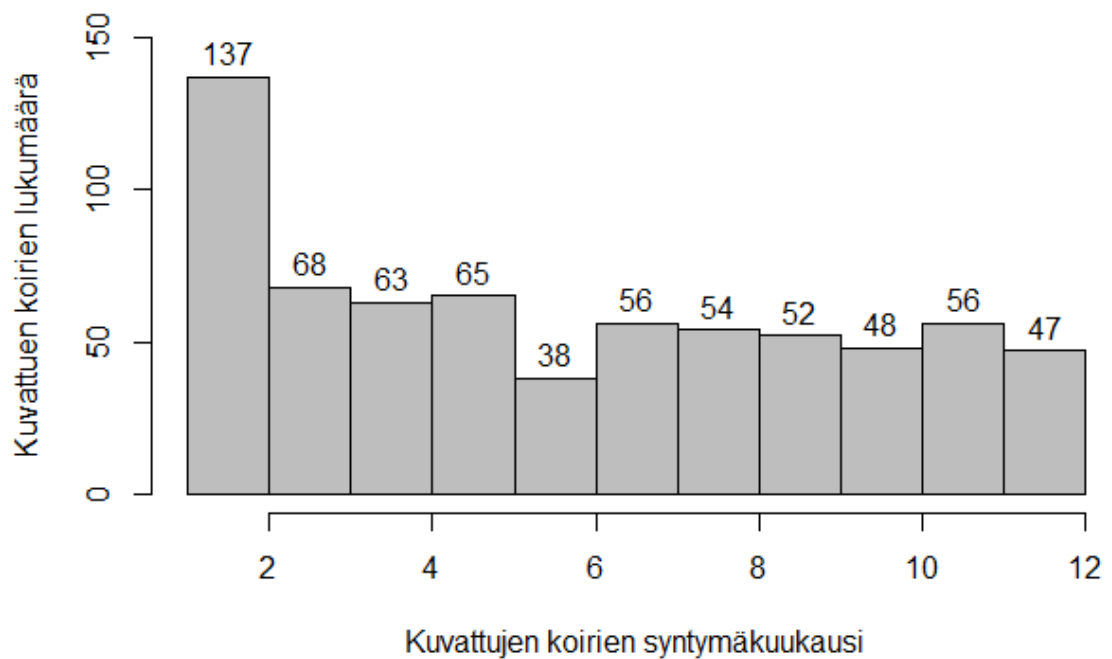
Kuva 3. Magneettikuvattujen cavalier kingcharlesinspanielien jakauma kuvaushetken iän mukaan.



Kuva 4. Magneettikuvattujen cavalier kingcharlesinspanielien jakauma kuvausvuoden mukaan.



Kuva 5. Magneetikuvattujen cavalier kingcharlesinspanielien jakauma syntymävuoden mukaan. Ennen vuotta 2005 syntyneet on yhdistetty vuoteen 2005 ja vuosina 2014–2015 syntyneet vuoteen 2013.



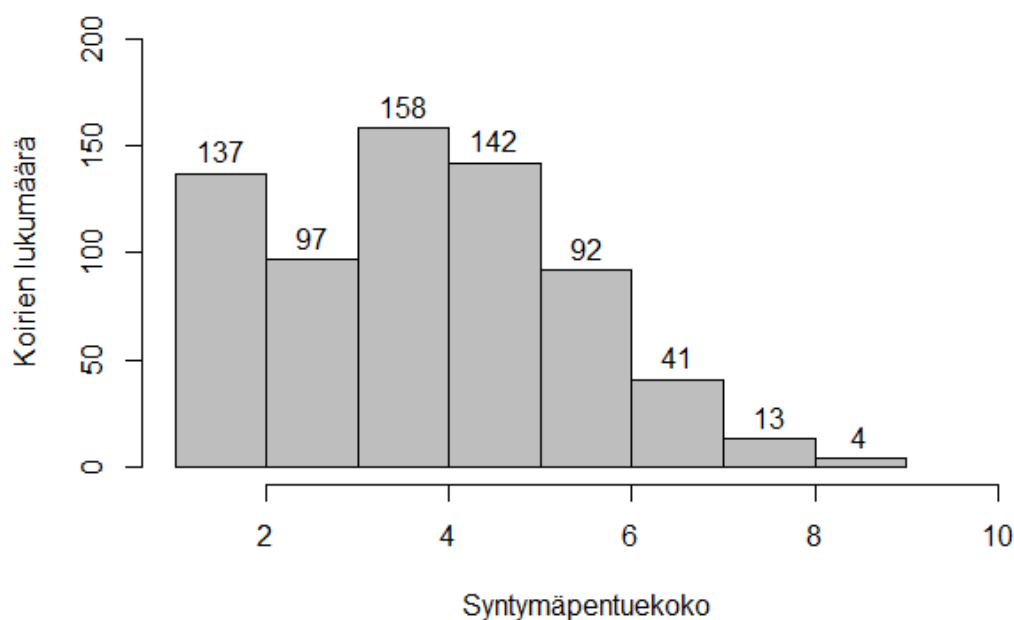
Kuva 6. Magneetikuvattujen cavalier kingcharlesinspanielien jakauma syntymäkuukauden mukaan.

Koirat oli magneettikuvannut 9 eri eläinlääkärää. Kuvannut eläinlääkäri tiedettiin 683 koiran osalta, vain yhdeltä koiralta tieto puuttui. Kaksi eläinlääkärää oli kuvannut vain yhden koiran ja eniten kuvannut eläinlääkäri oli kuvannut 421 koiraa (taulukko 5). Koirien magneettikuvat oli lausunut 5 eri eläinlääkärää. Myös tieto lausuneesta eläinlääkäristä oli 683 koiran osalta ja tieto puuttui yhdeltä koiralta. Osa eläinlääkäreistä oli samoja, jotka olivat kuvanneet koirat. Suurin lausuttujen koirien määrä yhdellä eläinlääkärillä oli 434 ja pienin 8 koiraa (taulukko 5).

Taulukko 5. Eri eläinlääkäreiden kuvaamat ja lausumat cavalier kingcharlesinspanielien määrät syringomyeliatutkimuksiin liittyen.

Eläinlääkäri	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Kuvattujen koirien lkm	1	14	87	18	51	1	421	58	32
Lausuttujen koirien lkm		205		7	29		434	8	

Kuvattujen koirien syntymäpentuekoko (sen pentueen koko, johon koira oli syntynyt), vaihteli välillä 1–9 ja keskiarvo oli 4 (kuva 7).

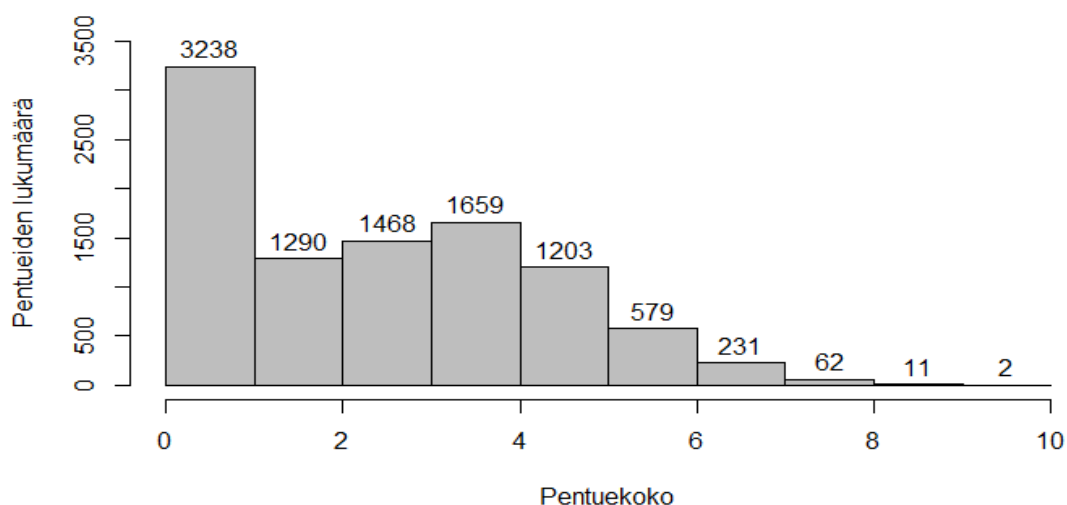


Kuva 7. Magneettikuvattujen cavalier kingcharlesinspanielien jakauma syntymäpentuekoon mukaan.

4.4 Sukupuuaineiston koko ja rakenne

Cavalier kingcharlesinspanielien sukupuuaineisto saatiin Suomen Kennelliitolta ja se sisälsi 32165 yksilön tiedot. Aineistossa oli samoja yksilöitä kahteen kertaan, joten duplikaatit poistettiin. Jäljelle jäi 28580 koira. Polveutumistiedoissa oli kaikki 9.11.2016 mennessä Suomessa rekisteröidyt ja tietokantaan tallennetut cavalier kingcharlesinspanielit. Polveutumistiedot sisälsivät koiran rekisterinumeron, nimen, sukupuolen, syntymäpäivän, värin ja vanhempien rekisterinumerot. Osalla koirista tiedot olivat puutteelliset ja niillä oli rekisterinumeron lisäksi vain nimi ja vanhempien rekisterinumerot. Sukupuoli puuttui 11 koiralta. Osalle koirista oli merkitty väärä sukupuoli, joka korjattiin RelaX2-ohjelman antaman virhelistauksen perusteella ennen lopullista analyysiä. Polveutumistiedoissa sukupuolet olivat jakautuneet tasaisesti ja kumpaakin sukupuolta oli noin 50 %.

Sukupuuaineistosta laskettiin pentuekoot ja ne vaihtelivat välillä 1–10 (kuva 8). Keskimääräinen pentuekoko oli 2,9 ja keskihajonta 1,8. Sukupuuaineistossa oli 2678 (9,4 %) koira, joiden molemmat vanhemmat olivat ulkomaalaisia. Näille ei saatu lasketuksi pentuekoko. Ilmeisesti osa yhden pennun pentueista oli ulkomaalaisia koiria, jotka esiintyivät ainoastaan polveutumistiedoissa (sukupuukoiria) tai tuontikoiria, joiden sisaruksista ei ollut tietoa, joten ne laskivat pentuekoko. Suomalaisten cavalierien pentuekoko on Suomen Cavalier Kingcharlesinspanieliyhdistyksen mukaan 3,8 (Jalostuksen tavoiteohjelma 2014).



Kuva 8. Sukupuuaineiston perusteella muodostettu pentuekoon jakauma cavalier kingcharlesinspanieleilla.

Syntymävuosi oli tiedossa polveutumisineiston 26629 koiralta. Koirat olivat syntyneet vuosina 1962–2016. Osalla koirista ei ollut merkitty syntymävuotta (taulukko 6). Polveutumisineisto sisälsi 9.11.2016 mennessä rekisteröidyt koirat, joten kaikki 2016 syntyneet koirat eivät olleet aineistossa mukana

Taulukko 6. Cavalier kingcharlesinspanielien jakauma syntymävuoden mukaan (koko sukupuuaineisto).

Vuosi	Lukumäärä	Vuosi	Lukumäärä
tieto puuttuu	1951	1991	1132
1962	2	1992	956
1966	1	1993	1025
1968	3	1994	897
1969	3	1995	856
1970	7	1996	642
1971	27	1997	578
1972	31	1998	580
1973	41	1999	567
1974	62	2000	579
1975	86	2001	673
1976	91	2002	760
1977	74	2003	684
1978	187	2004	796
1979	237	2005	870
1980	285	2006	885
1981	385	2007	887
1982	395	2008	836
1983	391	2009	915
1984	470	2010	817
1985	615	2011	763
1986	525	2012	650
1987	590	2013	633
1988	682	2014	613
1989	904	2015	556
1990	1007	2016	378

Sukupuuaineiston koirat olivat 2380:stä eri isästä. Isien jälkeläismäärän keskiarvo oli 12 ja keskihajonta 28,3. Eniten käytetyillä uroksilla oli yli 200 jälkeläistä (taulukko 7).

Taulukko 7. Cavalier kingcharlesinspanielien isien jälkeläismäärien jakauma (koko sukupuuaineisto).

Jälkeläisten lukumäärä	Isien lukumäärä
alle 5	1559
6–10	298
11–20	173
21–50	202
51–100	98
101–200	42
yli 200	8

Magneettikuvatut koirat olivat 254:stä eri isästä. Suurimmalla osalla isistä oli vain yksi tai kaksi magneettikuvattua jälkeläistä. Isien kuvattujen jälkeläisten määrän keskiarvo oli 2,3. Kahdella isällä oli yli 20 kuvattua jälkeläistä (taulukko 8).

Taulukko 8. Magneettikuvattujen cavalier kingcharlesinspanielien isien jälkeläismäärien jakauma.

Kuvattujen jälkeläisten lukumäärä	Isien lukumäärä
1	132
2	41
3	27
4	17
5	12
6	5
7	5
8	3
9	4
10–20	6
yli 20	2

4.5 Tilastolliset menetelmät

Tutkielmassa käytettiin lineaarimallia, koska mahdollinen syringomyelia-muutos (eli keskuskanavan läpimitta) on jatkuva muuttuja, joka voi vaihdella välillä 0–10 mm. Varianssikomponenttien arvioimiseen käytetyn mallin kiinteät tekijät valittiin käyttämällä backward-menetelmää eli aloitettiin kaikilla mahdollisilla tekijöillä, jonka jälkeen poistettiin yksi tekijä kerrallaan ja seurattiin, onko tekijöiden poistolla vaikutusta. Malliin otettiin mukaan vain ne kiinteät tekijät, joiden tilastollinen merkitsevyys oli $P \leq 0,05$. Aineiston kiinteät tekijät analysoitiin RStudio 3.1.2 (2014-

10-31) -ohjelmalla. Lopullisessa varianssikomponenttien estimoinnissa käytettiin eläinmallia, jossa kiinteänä tekijänä oli ikä ja satunnaisena tekijänä oli eläin itse:

$$y_{ij} = \mu + ikä_i + a_j + e_{ij}$$

missä y_{ij} on syringomyelia muutos (mm), μ on yleiskeskisarvo, $ikä_i$ on koiran ikäluokka kuvaushetkellä (3 luokkaa, vastaa taulukon 1 luokkia: 1,5–3-vuotiaat, 3–5-vuotiaat, yli 5-vuotiaat), a_j = koiran j additiivinen geneettinen vaikutus $a_j \sim N(0, \mathbf{A}\sigma_a^2)$ ja e_{ij} on jäännöstekijä $e_{ij} \sim N(0, \mathbf{I}\sigma_e^2)$. \mathbf{A} on sukulaisuusmatriisi, σ_a^2 on additiivinen geneettinen varianssi. \mathbf{I} on diagonaalimatriisi ja σ_e^2 on jäännösvarienssi. Periytymisaste laskettiin jakamalla additiivinen geneettinen varianssi kokonaisvarienssilla: $h^2 = \sigma_a^2 / (\sigma_a^2 + \sigma_e^2)$.

RelaX2-ohjelman (Strandén 2014) avulla karsittiin epäinformatiiviset esivanhemmat, joilla ei ollut merkitystä varianssikomponenttien estimoinnissa eli aineistoon jäi vain magneettikuvatut koirat ja niitä yhdistävät esivanhemmat (4 sukupolvea, 2972 koiraa). Sukusiitosasteiden laskemiseen käytettiin myös RelaX2-ohjelmaa. Varianssikomponenttien estimointiin käytettiin REML-menetelmää (Patterson ja Thompson 1971) DMU v.6 r.5.2 -ohjelmalla (Madsen ja Jensen 2013).

5 TULOKSET

5.1 Keskuskanavan keskiarvo ja vaihtelu

Uroksilla keskuskanavan läpimitta vaihteli välillä 0–7,9 mm, keskiarvo oli 1,78 mm ja keskihajonta 1,71 mm. Nartuilla vaihteluväli oli 0–8,9 mm, keskiarvo oli 1,63 mm ja keskihajonta oli 1,76 mm. Kuvatuista koirista 59 (8,6 %) oli ilmoitettu oireileviksi eli niillä on havaittu syringomyeliaan viittaavia kliinisiä oireita. Oireilevien koirien keskuskanavan läpimitan vaihteluväli oli 0–7,9 mm, keskiarvo 3,94 mm ja keskihajonta 2,21 mm (taulukko 9). Lopullisessa analyysissä oli mukana 610 kuvattua koiraa, joille oli saatavilla keskuskanavan tarkka läpimitta sekä muut tarvittavat tiedot.

Taulukko 9. Magneettikuvattujen cavalier kingcharlesinspanielien keskuskanavan läpimitan tilastolliset tunnusluvut.

	Koko aineisto	Urokset	Nartut	Oireettomat	Oireilevat
Koirien lkm	684	239	445	625	59
Keskiarvo	1,68	1,78	1,63	1,51	3,94
Mediaani	1,30	1,50	1,30	1,3	3,5
Keskihajonta	1,74	1,71	1,76	1,58	2,21
Minimi	0	0	0	0	0
Maksimi	8,9	7,9	8,9	8,9	7,9

5.2 Systemaattisten tekijöiden vaikutus keskuskanavan läpimittaan

Tutkittavat systemaattiset tekijät olivat sukupuoli, ikä kuvattaessa, pentuekoko, syntymävuosi, syntymäkuukausi, kuvausvuosi, kuvaava eläinlääkäri ja lausuva eläinlääkäri. Myös sukusiitosaste ja väri testattiin, vaikka väri on geneettinen tekijä. Lopulliseen malliin otettiin mukaan vain sellaiset systemaattiset tekijät, joiden tilastollinen merkitsevyys oli $P \leq 0,05$. Ikä oli ainoa systemaattinen tekijä, jolla oli vaikutusta syringomyelian ilmenemiseen (taulukko 10).

Tukeyn-testin perusteella nuorimman (1,5–3-vuotiaiden) ja vanhimman ikäluokan (yli 5-vuotiaiden) välinen ero (-0,68 mm) oli tilastollisesti merkitsevä ($P=0,01$), kuten myös nuorimman ja keskimmäisen ikäluokan (3–5-vuotiaiden) välinen ero (-0,35 mm, $P=0,05$). Keskimmäisen (3–5-vuotiaiden) ja vanhimman (yli 5-vuotiaiden) ikäluokan välinen ero (-0,32 mm) ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($P=0,35$) (taulukko 11).

Taulukko 10. Keskuskanavan läpimittaan vaikuttavien systemaattisten tekijöiden testauksen tulokset (P-arvo) backward-menetelmällä.

Tekijä	Mallissa olevien tekijöiden määrä vähenee vasemmalta oikealle										
Sukupuoli	0,24	0,29	0,29	0,29	-	-	-	-	-	-	-
Väri	0,99	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ikä	0,005	0,006	0,006	0,006	0,004	0,004	0,004	0,004	0,004	0,004	0,004
Pentuekoko	0,31	0,27	0,26	0,26	0,30	-	-	-	-	-	-
Syntymävuosi	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,18	0,18	0,17	0,17	-	-
Syntymäkuukausi	0,26	0,32	0,32	-	-	-	-	-	-	-	-
Kuvausvuosi	0,42	0,46	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kuvaava eläinlääkäri	0,23	0,17	0,13	0,13	0,13	0,14	-	-	-	-	-
Lausuva eläinlääkäri	0,30	0,28	0,18	0,12	0,12	0,11	0,27	-	-	-	-
Suusiitosaste	0,22	0,20	0,23	0,26	0,27	0,29	0,30	0,30	-	-	-

Taulukko 11. LS-keskiarvojen erot keskuskanavan läpimitoissa eri ikäluokkien välillä sekä Tukeyn-testin mukaiset P-arvot.

Ikäluokat	Ero	P-arvo
3–5-vuotiaat vs. yli 5-vuotiaat	-0,32 mm	0,35
1,5–3-vuotiaat vs. yli 5-vuotiaat	-0,68 mm	0,01
1,5–3-vuotiaat vs. 3–5-vuotiaat	-0,35 mm	0,05

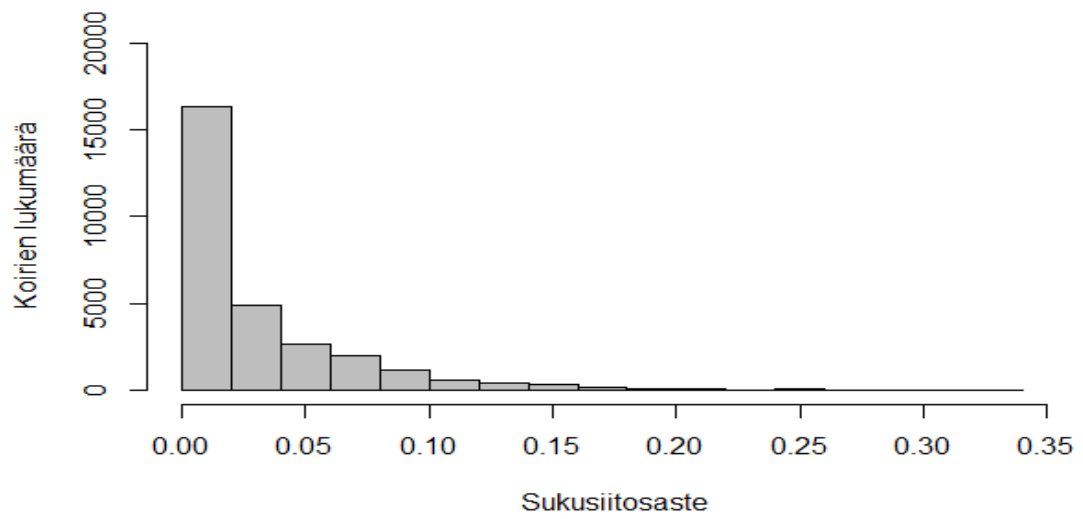
Myös DMU-ohjelmalla saaduista tuloksista näkyi ero ikäluokkien välillä, kun huomioitiin additiivinen geneettinen vaihtelu. Iän vaikutus keskuskanavan läpimittaan oli suurin (2,24 mm) vanhimmassa ikäluokassa (yli 5-vuotiaat) ja matalin (1,55 mm) nuorimmassa ikäluokassa (1,5–3-vuotiaat). Vanhimman ikäluokan (yli 5-vuotiaiden) keskuskanavan läpimitta oli 0,37 mm suurempi kuin keskimmäisen ikäluokan (3–5-vuotiaiden) ja vanhimman ikäluokan ero nuorimpaan ikäluokkaan (1,5–3-vuotiaat) oli vielä suurempi (0,69 mm). Keskimmäisen ja nuorimman ikäluokan välinen ero oli pienin (0,32 mm) (taulukko 12).

Taulukko 12. Keskuskanavan läpimitan LS-keskiarvot ja keskivirheet, kun additiivinen geneettinen tekijä oli mallissa mukana (REML-analyysi).

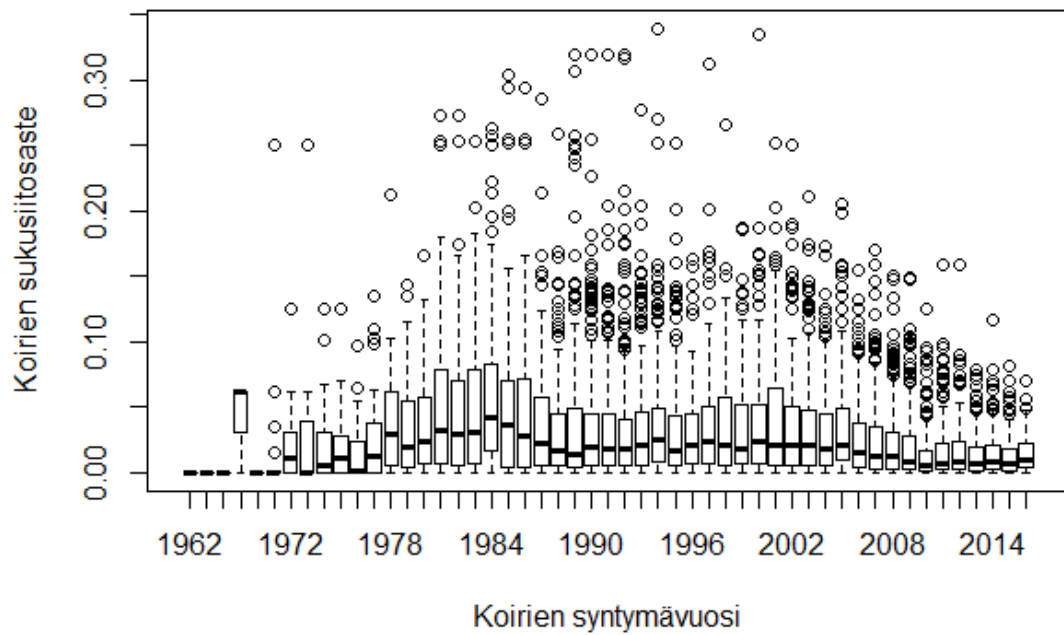
Ikäluokka	Havaintojen määrä	Estimaatti	Keskivirhe
1,5–3-vuotiaat	294	1,55 mm	0,16 mm
3–5-vuotiaat	247	1,87 mm	0,16 mm
>5-vuotiaat	71	2,24 mm	0,24 mm

5.3 Sukusiitosaste

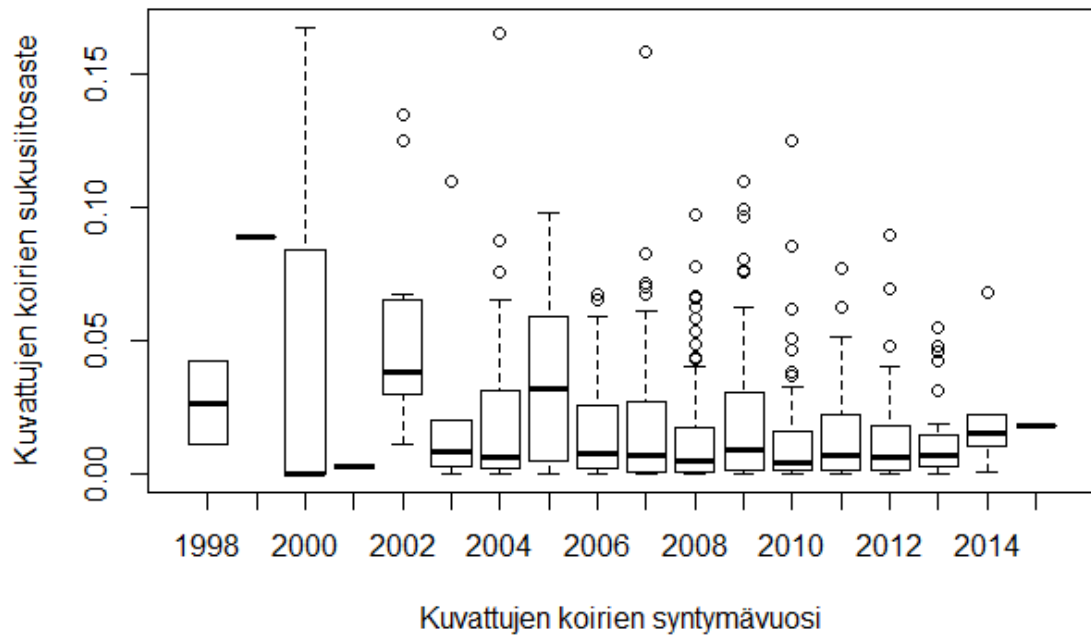
Sukupuuaineiston koirien sukusiitosasteet vaihtelivat 0 ja 33,9 % välillä (kuvat 9 ja 10). Kuvattujen koirien sukusiitosasteet vaihtelivat 0 ja 16,8 %:n välillä (kuva 11). Sukusiitosasteen vaikutus keskuskanavan läpimittaan testattiin sekä kiinteiden tekijöiden mallilla että sekamallilla varianssikomponenttien estimoinnin yhteydessä. Analyseissä sukusiitosaste oli kovariaattina, eikä sillä ollut tilastollista merkitystä syringomyelien muutokseen kummankaan analyysin perusteella.



Kuva 9. Kaikkien Suomessa rekisteröityjen cavalier kingcharlesinspanielien sukusiitosasteiden jakauma.



Kuva 10. Kaikkien Suomessa rekisteröityjen cavalier kingcharlesinspanielien sukusiitosasteiden keskiarvo ja jakauma (Box-plot) syntymävuosittain.



Kuva 11. Magneetikuvattujen cavalier kingcharlesinspanielien sukusiitosasteiden keskiarvo ja jakauma (Box-plot) syntymävuosittain.

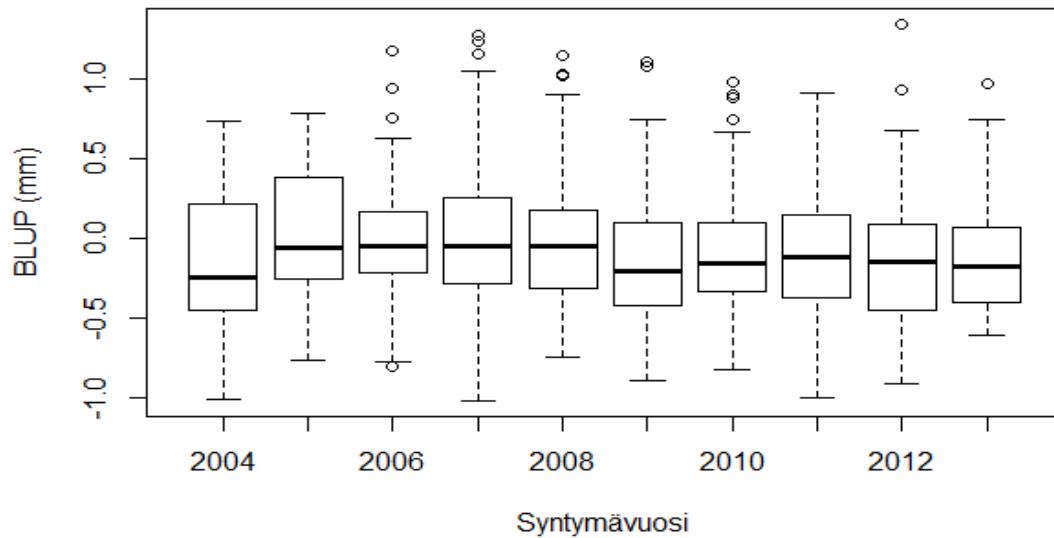
5.4 Periytymisaste ja geneettinen trendi

Keskuskanavan läpimitan periytymisasteen arvioksi saatiin 0,21 ja keskivirheeksi 0,08 (taulukko 13). Keskuskananavan läpimitan varianssikomponentit, keskivirheet ja periytymisasteet olivat samat riippumatta siitä oliko sukusiitosaste mukana mallissa kovariaattina, joten sukusiitosaste ei vaikuttanut vaihteluun.

Taulukko 13. Keskuskanavan läpimitan varianssikomponenttien arviot (geneettinen varianssi σ_a^2 ja jäännösvarienssi σ_e^2) ja periytymisaste h^2 (suluissa keskiarvo) cavalier kingcharlesinspanieleille.

σ_a^2	σ_e^2	h^2
0,63 (\pm 0,25)	2,38 (\pm 0,24)	0,21 (\pm 0,08)

Kuvassa 12 on esitetty estimoitujen jalostusarvojen keskiarvot syntymävuosittain. Jalostusarvot syringomyelian suhteen ovat sitä parempia mitä pienempiä ne ovat arvoltaan. Kuvan perusteella jalostusarvoissa ei ole havaittavissa geneettistä trendiä kumpaankaan suuntaan.



Kuva 12 Cavalierien jalostusarvot syringomyelian (keskuskanavan läpimitta, mm) suhteen syntymävuoden mukaan (Box-plot).

6 TULOSTEN TARKASTELU

6.1 Aineiston koko, rakenne ja laatu

Aineisto on kooltaan kohtuullinen syringomyelian periytymisasteen arviointiin, joten periytymisasteen keskivirhe jäi melko pieneksi (0,08) estimaattiin verrattuna. Kolmessa aiemmassa syringomyelian periytymisasteen arvioineessa tutkimuksessa aineistojen koot vaihtelivat. Lewis'in ym. (2010a) tutkimuksessa aineistossa oli 384 cavalieria ($h^2=0,37$, S.E $\pm 0,15$) ja Wijnrocx'in ym. (2017) tutkimuksessa periytymisaste ($h^2=0,30$) laskettiin 906:n kuvatun cavalierin avulla. Thøfner'n ym. (2014) tutkimuksessa aineistossa oli vain 240 koiraa ($h^2=0,81$).

Aineiston koirat oli pääosin kuvattu kahdesta syystä, joko ne olivat jalostuskandidaatteja tai siitokseen jo käytettyjä koiria tai koirilla oli ollut syringomyeliaan viittaavia kliinisiä oireita. Otos ei ollut siis satunnainen ja tämän takia aineiston perusteella ei voida luotettavasti arvioida kuinka suuri osa suomalaisista cavaliereista oireilee syringomyeliasta. Lisäksi koirien oireellisuus tai oireettomuus määriteltiin omistajan kertoman mukaan, joten lausunto ei ole välttämättä luotettava,

koska kaikki omistajat eivät tunnista syringomyelian oireita. Koirat on myös voitu merkitä syringomyelian suhteen oireellisiksi, vaikka oireet ovat saattaneet johtua jostakin muusta sairaudesta. Oireettomien koirien seulontakuvauksen hinta on edullisempi kuin oireilevien koirien kuvauksen hinta, joten on myös mahdollista, että omistaja on ilmoittanut koiransa oireettomaksi, jotta on saanut kuvauksen edullisemmin. Koiran oireellisuus- tai oireettomuusmerkintä on kuvaushetken tilanteesta, joten on mahdollista, että osa oireettomana kuvatuista koirista on alkanut oireilla myöhemmin.

Aineiston ikäjakauma oli myös epätasainen, koska yli 5-vuotiaita koiria oli kuvattu vähiten. Pääosin jalostuskoirat kuvattiin melko nuorina, joten osalle terveeksi kuvatuista koirista on voinut kehittyä syringomyelia muutos vielä vanhemmalla iällä. Ihanteellisessa aineistossa ikäjakauma olisi tasainen.

Muutamilla kuvatuista koirista oli maininta, että mikrosiruartefakta vaikeutti kuvien tulkintaa eli tunnistusmerkintäsiru aiheutti magneettikuvauksessa häiriön, joka vaikeutti päänalueen ja selkäytimen kuvien tarkastelua. Myös Wijnrocx'in ym. (2017) tutkimuksessa havaittiin mikrosirujen aiheuttamia häiriöitä 60 %:lla kuvatuista koirista.

6.2 Käytetyt menetelmät ja soveltuvuus aineistolle

Varianssikomponenttien arviointiin käytettiin lineaarimallia, koska se sopii jatkuvan muuttujan analysointiin. Lineaarimallia olisi käytetty, vaikka varianssikomponentit olisi arvioitu tarkkojen mittojen sijaan syringomyelia luokituksilla SM0, SM1 ja SM2, koska logit- ja probit-malleja voidaan käyttää vain binääreissä eli kaksiluokkaisissa ominaisuuksissa, kuten silloin kun ominaisuus on jaettu luokkiin terve ja sairas. Syringomyelian suhteen jako terveisiin ja sairaisiin ei ole kuitenkaan selkeä. Aiemmissa tutkimuksissa on ollut vaihtelua siinä luokitellaanko syringomyelian osalta sairaiksi vain SM2 luokan koirat, vai myös SM1 luokan koirat.

Eläinmallin lisäksi mietittiin periytymisasteiden arviointia isämallilla, mutta vain harvalla isällä oli useita kuvattuja jälkeläisiä. Isämallissa eläimen havaintoja selitetään sen isän avulla eli koiran puolisisarusten kuvaustuloksia käytetään, mutta ei emien. Isämallissa vertaillaan isien jälkeläisryhmien välisiä eroja, mutta aineiston isien jälkeläisryhmät olivat hyvin erikokoisia ja useilla oli vain yksi kuvattu jälkeläinen. Pienellä aineistolla isämalli olisi voinut ali- tai yliarvioida periytymisasteen. Eläinmalli

sopii omalle aineistolleni parhaiten koska se käyttää koiran oman havainnon lisäksi kaikkien sukulaisten havaintoja. Pentuetta ei sisällytetty malliin, koska yhdestä pentueesta oli kuvattu vain muutama koira, joten pentueen sisällyttäminen ei ollut välttämätöntä.

6.3 Systemaattisten tekijöiden vaikutus tutkittaviin ominaisuuksiin

Systemaattisista tekijöistä ikä todettiin ainoaksi, joka vaikutti syringomyelian ilmenemiseen. Tukeyn-testin perusteella nuorena (1,5–3-vuotiaana) kuvatut erosivat selvästi vanhemmista. Niiden keskuskanavan läpimitta (mm) oli pienempi, joten niillä keskimäärin vähemmän syringomyeliaa tai muutokset olivat pienemmät kuin vanhemmilla koirilla (taulukko 11). Myös DMU-ohjelmalla saadut tulokset olivat samansuuntaisia (taulukko 12). Tulokset vahvistavat sen, että syringomyelia on osittain ikäsidonainen sairaus, joten alle 3-vuotiailla cavaliereilla oli keskimäärin vähemmän syringomyeliaa kuin sitä vanhemmilla, mikä on todennut myös Parkerr'in ym. (2011) tutkimuksessa. Myös Suomen Cavalier Kingcharlesinspanieliyhdistys suosittelee alle 3-vuotiaana magneettikuvatun koiran uusintakuvausta (Jalostusohjesääntö 2016).

Tukeyn-testin perusteella yli 5-vuotiaiden ja 3–5-vuotiaiden välinen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (taulukko 11), joten vaikuttaa siltä, että keskimäärin syringomyelian kehittyminen hidastuu 3-vuoden iän jälkeen. Kaikissa ikäluokissa keskivirheet olivat kuitenkin suuria (0,16–0,24). Vanhimmassa ikäluokassa (yli 5-vuotiaat) oli suurin keskivirhe, koska siinä oli vähiten koiria (n=71) (taulukko 12). Syynä yli 5-vuotiaana magneettikuvattujen vähäiseen määrään on todennäköisesti se, että kasvattajat haluavat käyttää koiria jo nuorina jalostukseen ja kuvaus halutaan tehdä ennen jalostuskäyttöä. Aiemmin käytössä olleessa ohjeistuksessa koirat kehoitettiin kuvaamaan jo 2,5 vuoden iässä. Lisäksi harva koiranomistaja kuvaa koiraansa kahteen kertaan, joten myös tämä vähentää yli 5-vuotiaana kuvattujen määrää.

Sukupuolella ei ollut vaikutusta syringomyeliaan. Narttuja oli kuvattu lähes kaksi kertaa enemmän kuin uroksia. Tämä on selitettävissä sillä, että suurin osa kuvatuista koirista on siitoskäytössä ja uroksia on siitoskäytössä vähemmän kuin narttuja. Myös aiemmissa tutkimuksissa on todettu, ettei sukupuolella ole vaikutusta sairastumiseen (Plessas ym. 2012). Aineistoon ei ollut merkitty oliko koira kastroidu tai steriloitu, joten sen

vaikutusta sairastumisen ei tutkittu. Suurin osa aineiston koirista oli siitokseen käytettyjä, joten todennäköisesti niitä ei ollut kastroidu tai steriloitu.

Syringomyelian tutkimiseksi tehtävän magneettikuvauksen ohjeistus on sama koko Suomessa, joten ei ole yllättävää, ettei kuvanneella eläinlääkärillä ole vaikutusta syringomyelia-tulokseen. Magneettikuvat voi lausua vain tähän koulutettu neurologi, joten lausuneellakaan eläinlääkärillä ei ollut vaikutusta. Myöskään kuvausvuosi ei ollut merkitsevä. Sen jälkeen kun syringomyelia-kuvaus tuli viralliseksi terveystarkastukseksi Kennelliiton jalostustieteellisen toimikunnan alainen neurologityöryhmä antoi tarkat kuvaamis- ja lausumisohteet. Lisäksi kuvausta tiukennettiin vielä niin, että vuodesta 2014 alkaen kaikki viralliset lausunnot saa antaa yksi neurologi, joka toimittaa lausunnot kennelliitolle. Tällä tavoin minimoidaan riski siitä, että lausuva eläinlääkäri vaikuttaisi tulokseen.

Alankomaalaisessa tutkimuksessa havaittiin, että koiran iän lisäksi eläinlääkäriasemalla ja kuvausvuodella oli yhteisvaikutus (Wijnrocx ym. 2017). Tutkielmassa ei kuitenkaan tutkittu onko myös Suomessa havaittavissa sama yhteisvaikutus.

Koiran syntymävuosi tai -kuukausi eivät myöskään vaikuttaneet syringomyelian ilmenemiseen. Lewis'in ym. (2010a) tutkimuksessa koiran iän lisäksi syntymävuodella oli vaikutus. Jostain syystä tutkielmani aineistossa oli huomattavasti enemmän tammikuussa syntyneitä koiria kuin muina kuukausina syntyneitä. Sukupuuaineistossa koirat olivat jakautuneet melko tasaisesti eri syntymäkuukausien suhteen, joten kyse ei ollut siitä, että cavaliereja syntyisi keskimääräistä enemmän tammikuussa. Syntymävuodenajan vaikutusta ei tutkittu.

Värillä ei ole vaikutusta syringomyelian ilmenemiseen, kuten ei myöskään aiemmissa tutkimuksissa (Lewis ym. 2010a, Wijnrocx ym. 2017). Cavaliereissa on sallittua risteyttää kaikkia neljää värimuunnosta keskenään. Väri on geneettinen tekijä toisin kuin muut testatut tekijät, joten sen turha sisällyttäminen malliin olisi voinut heikentää periytymisasteen luotettavuutta.

Syntymäpentuekoolla ei ollut vaikutusta sairastumiseen. Tämän johtopäätöksen luotettavuutta heikentää kuitenkin se, että osa yhden pennun pentueista oli tuontikoiria, joiden sisarusten määrästä ei ollut tietoa. Tuontikoirien syntymäpentuekoko on todennäköisesti ollut suurempi kuin yksi. Aiemmissa tutkimuksissa pentuekoon vaikutusta ei ollut tutkittu. Ulkomaisissa tutkimuksissa kuvattujen koirien

polveutumisaineistojen saaminen saattaa olla haastavaa, joten esimerkiksi sisarusten määrän selvittäminen voi olla mahdotonta. Esimerkiksi Wijnrocx'in ym. (2017) tutkimuksessa useampia koiria jouduttiin jättämään pois perinnöllisten tekijöiden estimoinnista, koska niiden sukutaulua ei ollut saatavilla.

6.4 Sukusiitosaste

Suomalaisessa cavalierpopulaatiossa sukusiitosasteet ovat pääosin kohtuullisia, muutamia yksilöitä lukuun ottamatta (kuva 9). Sukupuun syvyys vaikuttaa kuitenkin sukusiitosasteisiin. Cavalieryhdistyksen jalostusohjesääntö (2016) suosittelee, että sukusiitosaste olisi alle 5 % neljässä sukupolvessa. Sukusiitosasteet ovat vaihdelleet vuosittain ja niissä on nähtävissä laskua viimeisen vuosikymmenen aikana (kuva 10). Myös jalostuksen tavoiteohjelmassa (2014) mainitaan keskimääräisen sukusiitosasteen olleen laskussa vuodesta 2006 lähtien, mutta tuontikoirat laskevat sukusiitosastetta. Kuvatut koirat ovat syntyneet pääosin vuoden 2005 jälkeen, joten sen vuoksi kuvattujen koirien sukusiitosasteet olivat keskimäärin alhaisemmat kuin koko populaation.

Yhtenä merkittävänä syynä alhaisiin sukusiitosasteisiin on kuitenkin jalostuksen tavoiteohjelmassakin mainittu runsas tuontikoirien määrä, koska Kennelliitto tallentaa monille tuonneille vain 3 sukupolvea. Sukupolvien vähäinen määrä johtaa siihen, että sukusiitosasteet ovat näillä koirilla matalammat. Arvioitaessa sukusiitoksen vaikutusta syringomyeliaan, tulisi kaikista koirista olla tiedossa yhtä monta sukupolvea.

Rodun perinnöllinen monimuotoisuus on alkujaan niukkaa, koska rotu on luotu uudelleen vain kuuden uroksen avulla (Jalostuksen tavoiteohjelma 2014). Cavaliereilla näyttelymenestys ohjaa pitkälti jalostusta ja tiettyjä uroksia käytetään edelleen erittäin runsaasti, mikä kaventaa rodun geneettistä monimuotoisuutta entisestään.

6.5 Periytymisasteet ja korrelaatiot

Periytymisaste kertoo siitä, kuinka suuri osa eläinten välisestä vaihtelusta on perinnöllistä, joten sen suuruus vaikuttaa siihen kuinka nopeaa perinnöllistä edistymistä voidaan saavuttaa. Mikäli periytymisaste on matala, ovat sukulaisten tulokset tärkeitä.

Tutkielman aineistolla laskettuna syringomyelien periytymisaste on keskinkertainen (0,21). Keski virhe jäi melko pieneksi (0,08), koska aineiston koko on riittävä. Cavaliereilla syringomyelien periytymisaste on selvitetty ainakin kolmessa aiemmassa tutkimuksessa ja niissä periytymisasteet olivat korkeampia. Esimerkiksi Lewis'in ym. (2010a) tutkimuksessa syringomyelien periytymisaste todettiin kohtuullisen korkeaksi ($h^2=0,37$), mutta myös keski virhe oli suuri (0,15). Samoin Wijnrocx'in ym. (2017) tutkimuksessa periytymisaste, joka laskettiin keskuskanavan tarkoilla läpimitoilla, oli tätä luokkaa ($h^2=0,30$). Wijnrocx'in ym. (2017) tutkimuksessa periytymisaste jäi huomattavasti pienemmäksi ($h^2=0,13$) kun se laskettiin pelkän syringomyelia-luokituksen avulla. Thøfner'in ym. (2014) tutkimuksessa keskityttiin vain oireileviin koiriin ja näiden osalta periytymisasteeksi saatiin $h^2=0,81$, joka on erittäin korkea periytymisaste, mutta aineisto oli pieni (240 koiraa).

Aiemmassa tutkimuksessa havaittiin, että aivokammionlaajentuma on yhteydessä syringomyelia-muutokseen (Driver ym. 2010a,b). Tulos on looginen, koska molemmat muutokset liittyvät aivo-selkäydinnesteen kierron ongelmiin. Aivokammionlaajentumaa esiintyi 13,7 %:lla aineiston cavaliereista ja kuten aiemmat tutkimukset ovat antaneet viitteitä, sen esiintyvyys voi vähentyä samalla kun syringomyelien osalta saavutetaan perinnöllistä vähenemistä.

Myös oireellisuuden on havaittu olevan yhteydessä suureen syringomyelia muutokseen (Rusbridge ym. 2007), koska mitä suurempi ontelo, sitä todennäköisemmin se haittaa selkäydinkanavan normaalia toimintaa. Tutkielman aineistossa oireellisuus ja oireettomuus olivat omistajan tulkinnasta riippuvaisia, joten tulokset eivät ole yhtä luotettavia, kuin muut aineiston arvot. Tästä syystä en lähtenyt niiden perusteella tekemään tarkempia analyysejä.

Wijnrocx'in ym. (2017) tutkimuksessa havaittiin myös geneettinen korrelaatio chiari-tyyppisen epämuodostuman ja syringomyelien välillä. Heidän tutkimuksessaan epämuodostuma oli luokiteltu kolmen luokan sijaan viiteen eri luokkaan. Omassa tutkielmassa en laskenut geneettistä korrelaatiota chiari-tyyppisen epämuodostuman ja syringomyelien välille, koska lähes kaikki aineiston koirat olivat luokitukseltaan CM2. Näiden koirien osalta ei ollut tietoa siitä kuinka voimakkaasti pikkuaivot olivat tyräytyneet.

6.6 Estimoidut jalostusarvot

Suomalaisten cavalierien estimoitujen jalostusarvojen vuosikeskiarvot syringomyelian suhteen ovat pysyneet lähes samalla tasolla vuosi toisensa jälkeen, joten perinnöllistä edistymistä ei ole tapahtunut sairauden suhteen. Mikäli perinnöllistä edistymistä olisi tapahtunut, viime vuosina syntyneiden cavalierien jalostusarvot olisivat olleet keskimäärin paremmat kuin aiempina vuosina syntyneiden. Jalostusarvojen estimaattien vuosikeskiarvot ovat melko luotettavia vuosien 2004–2013 osalta, koska edellä mainittuna aikana syntyneitä koiria on kuvattu useita. Myös Wijnrocx'in ym. (2017) tutkimuksessa tutkittiin millaisia vaikutuksia 12 vuoden magneettikuvaamisella on ollut Alankomaissa ja havaittiin, että perinnöllistä edistymistä oli tapahtunut syringomyelian suhteen.

7 JOHTOPÄÄTÖKSET

Tutkielman perusteella syringomyelia on perinnöllinen sairaus cavaliereilla ja syringomyelian periytymisaste on keskinkertainen, joten jalostuksella pystytään vähentämään syringomyelian yleisyyttä. Tähän mennessä Suomen cavalierpopulaatiossa ei ole tapahtunut perinnöllistä edistymistä syringomyelian osalta. Tämä voi johtua siitä, ettei karsintaa ole tehty eli lähes kaikkia jalostukseen aiottuja koiria on käytetty jalostukseen magneettikuvaustuloksesta riippumatta. Lisäksi kaikki kasvattajat eivät ole noudattaneet jalostusohjesääntöä syringomyelian suhteen ja kuvaamattomia koiria käytetään runsaasti jalostukseen.

Terveys on otettava enemmän huomioon jalostusvalinnoissa. Koiran jalostusarvoihin perustuva valinta olisi tehokkain väline edistyä jalostuksessa, mikä on tullut esille myös aiemmissa tutkimuksissa. Jalostusarvojen avulla voidaan käyttää jalostukseen vain populaation keskitasoa parempia yksilöitä. Jalostusarvojen tulisi perustua tarkkoihin keskuskanavan läpimittoihin, eikä luokitusjärjestelmään, koska tärkeää tietoa menetetään, kun koiran keskuskanavan läpimitta luokitellaan kolmeen luokkaan. Jalostusarvot pystytään arvioimaan sitä tarkemmin, mitä enemmän koiria kuvataan, joten mahdollisimman moni cavalier tulisi magneettikuvata.

Syringomyelia on osittain ikäsidonnainen sairaus, joten koirat olisi suositeltavaa kuvata aikaisintaan kolmen vuoden iässä ja käyttää jalostukseen vain kuvattuja koiria. Myös uusintakuvaukset olisivat tarpeellisia, jotta koiran syringomyelia tilanne tiedettäisiin tarkemmin sekä saataisiin lisätietoa sairauden etenemisestä.

Syringomyelias vastustavaa jalostusta vaikeuttaa sairauden yleisyys sekä rodun perinnöllisen monimuotoisuuden vähäisyys, jonka seurauksena voimakasta karsintaa ei voi tehdä. Rodulla esiintyy myös muita vakavia perinnöllisiä sairauksia, jotka on huomioitava rodun jalostuksessa, kuten sydämen mitraaliläpän rappeuma. Sukusiitosasteella ei ollut merkitystä syringomyelian ilmenemiseen, mutta tästä huolimatta tulisi pyrkiä välttämään sukusiitosasteen nousua sekä monimuotoisuuden vähenemistä, jotta rodun terveystilanne ei heikkenisi entisestään.

Chiari-tyyppinen epämuodostuma on lähes kaikilla cavaliereilla, joten sen suhteen jalostusvalintoja ei pystytä tekemään. Alankomaalaisen tutkimuksen perusteella saatiin kuitenkin viitteitä, että samalla kun syringomyelian esiintymistä pyrittiin vähentämään, myös chiari-tyyppinen epämuodostuma lieveni. Ensimmäisten Suomessa kuvattujen koirien joukossa on muutamia, joilla ei ole havaittu chiari-tyyppistä epämuodostumaa (CM0), mutta tämä saattaa johtua siitä, ettei silloin ollut tarkkoja kuvaamis- ja lausumisohjeita.

CM2-luokitus pitää sisällään hyvin erilaisia tilanteita, joissa lievimmillään pikkuaivot ovat puristuneet kallon isoon aukkoon ja pahemmillaan pikkuaivojen takaosa on voimakkaasti tyräytynyt niska-aukon läpi. Voisi olla hyvä, että magneettikuvaus lausunnoista kävisi ilmi tarkemmin chiari-tyyppisen epämuodostuman vakavuusaste.

Rodun perinnöllisten sairauksien yleisyyden ja vähäisen perinnöllisen monimuotoisuuden takia roturisteytystä tulisi harkita vakavasti syringomyelian ja chiari-tyyppisen epämuodostuman vähentämiseksi. Risteytys tulisi tehdä sellaiseen rotuun, jolla olisi normaali kallon rakenne eikä chiari-tyyppistä epämuodostumaa ja syringomyelias esiintyisi. Sopivan rodun löytämistä hankaloittaa vähäinen tieto syringomyelian ja chiari-tyyppisen epämuodostuman esiintymisestä muilla roduilla. Esimerkiksi cockerspanieleilla on havaittu chiari-tyyppistä epämuodostumaa, mutta rotua ei ole magneettikuvattu laajasti, joten epämuodostuman yleisyydestä ei ole tarkkaa tietoa.

Syringomyelian esiintyvyyttä cavalier kingcharlesinspanieleilla voidaan vähentää valinnan avulla. Jotta valinta olisi tehokasta, kaikki jalostukseen ehdolla olevat koirat tulisi kuvata ja koirien jalostusarvot tulisi ennustaa säännöllisesti vähintään puolen vuoden välein. Seuraavan sukupolven vanhemmiksi tulisi käyttää vain koiria, joiden jalostusarvot keskuskanavan läpimitan suhteen ovat populaation keskiarvoa parempia. Valinnassa on kuitenkin huomioitava populaation monimuotoisuuden säilyttäminen, joten liian ankara karsinta syringomyelian suhteen tuskin on mahdollista.

8 KIITOKSET

Haluan kiittää Suomen Kennelliittoa aineistoista ja Suomen Cavalier Kingcharlesinspanieliyhdistystä yhteistyöstä. Haluan kiittää kotieläinten jalostustieteen professoria Pekka Uimaria työn ohjauksesta sekä kotieläinten jalostustieteen professoria Asko Mäki-Tanilaa työn tarkastuksesta ja kommenteista.

LÄHTEET

- Cappello, R. & Rusbridge, C. 2007. Report from the Chiari-like malformation and syringomyelia working group round table. *Veterinary Surgery*: 36:509-512.
- Carrera, I., Dennis, R., Mellor, D. J., Penderis, J. & Sullivan, M. 2009. Use of magnetic resonance imaging for morphometric analysis of the caudal cranial fossa in Cavalier King Charles Spaniels. *American Journal of Veterinary Research*: 70:340-345.
- Cerda-Gonzalez, S., Olby, N. J., Broadstone, R., McCullough, S. & Osborne, J. A. 2009b. Characteristics of cerebrospinal fluid flow in Cavalier King Charles Spaniels analyzed using phase velocity cine magnetic resonance imaging. *Veterinary Radiology & Ultrasound*: 50:467-476.
- Cerda-Gonzalez, S., Olby, N.J., McCullough, S., Pease, A.P., Broadstone, R. & Osborne, J.A.. 2009a. Morphology of the caudal fossa in Cavalier King Charles Spaniels. *Vet. Radiol. Ultrasound Off. J. Am. Coll. Vet. Radiol. Int. Vet. Radiol. Assoc*: 50: 37–46.
- Cerda-Gonzalez, S. Olby, N. J. & Griffith, E. H. 2016. Longitudinal study of the relationship among craniocervical morphology, clinical progression, and syringomyelia in a cohort of Cavalier King Charles spaniels. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 30:1090-1098.
- Cross, H.R., Crappello, R. & Rusbridge, C. 2009. Comparison of Cerebral cranium volumes between cavalier King Charles spaniel with Chiari-like malformation, small breed dogs and Labradors. *J sm Anim Prac*: 50: 399-405.
- Driver, C. J., Risio, L., de Hamilton, S., Rusbridge, C., Dennis, R., McGonnell, I. M. & Volk, H. A. 2012. Changes over time in craniocerebral morphology and syringomyelia in cavalier King Charles spaniels with Chiari-like malformation. *BMC Veterinary Research*: 8
- Driver, C.J., Rusbridge, C., Cross, H.R., McGonnell, I., Volk, H.A.2010a. Relationship of brain parenchyma within the caudal cranial fossa and ventricle size to syringomyelia in cavalier King Charles spaniels. *J. Small Anim. Pract.* 51: 382–386.
- Driver, C. J., Rusbridge, C., McGonnell, I. M. & Volk, H. A. 2010b. Morphometric assessment of cranial volumes in age-matched Cavalier King Charles spaniels with and without syringomyelia. *Veterinary Record*: 167:978-979.
- Driver, C.J., Volk, H.A., Rusbridge, C. & Van Ham, L.M.2013a. An update on the pathogenesis of syringomyelia secondary to Chiari-like malformations in dogs. *The Veterinary Journal*:198:551–559.
- Driver, C. J. & Volk, H. A., 2011. Can breeding strategies modify or eliminate the syringomyelia phenotype? *Veterinary Record*:169:679–680.
- 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. *The Veterinary Journal*: 198: 88–91.
- Forsgård, Johanna. 2015. Chiari-tyyppisen epämuodostuma ja syringomyelia esiintyminen muilla roduilla kuin cavalier kingcharlesinspanielilla. Kirurgisen oppiaineen lisensiaatin tutkimus. Helsingin yliopisto. Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteenosasto.
- Harcourt-Brown, T.R., Campbell, J., Warren-Smith, C., Jeffery, N.D. & Granger, N.P. 2015. Prevalence of Chiari-like Malformations in Clinically Unaffected Dogs. *J. Vet. Intern. Med. Am. Coll. Vet. Intern. Med.* 29:231-7.

- Herrtage, M.E., Dennis, R. & Rusbridge, C. 2012. British Veterinary Association Chiari malformation/syringomyelia scheme.
- Hu, H. Z., Rusbridge, C., Constantino-Casas, F. & Jeffery, N. 2012. Histopathological investigation of syringomyelia in the Cavalier King Charles spaniel. *Journal of Comparative Pathology*: 146:192-201.
- Knowler, S. P., McFadyen, A. K. & Rusbridge, C. 2011. Effectiveness of breeding guidelines for reducing the prevalence of syringomyelia. *Veterinary Record*: 169:681.
- Knowler, S.P., v/d Berg, H., McFadyen, A., La Ragione, R.M. & Rusbridge, C. 2016. Inheritance of Chiari-Like Malformation: Can a Mixed Breeding Reduce the Risk of Syringomyelia? *PLOS*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151280>
- Koiramme, Rekisteröinnit 2005 –2015: 1-2.2016: 28-32.
- Koiramme, Rekisteröinnit 2007 –2017: 1-2.2018: 12-16.
- KoiraNet jalostustietojärjestelmä. 2018.
<https://jalostus.kennelliitto.fi/frmPentueet.aspx?R=136&A=2017>, viitattu 15.1.2018.
- Kromhout, K., van Bree, H., Broeckx, B.J.G., Bhatti, S., van Ham, L., Polis, I. & Gielen, I. 2015. Low-field MRI and multislice CT for the detection of cerebellar (foramen magnum) herniation in Cavalier King Charles Spaniels. *29:238-242.*
- Lewis, T., Rusbridge, C., Knowler, P., Blott, S. & Woolliams, J. A. 2010a. Heritability of syringomyelia in Cavalier King Charles spaniels. *Veterinary Journal*: 183:345-347.
- Lewis, T. W., Woolliams, J. A. & Blott, S. C. 2010b. Optimisation of breeding strategies to reduce the prevalence of inherited disease in pedigree dogs. *Animal Welfare*: 19:93-98.
- Loderstedt, S., Benigni, L., Chandler, K., Cardwell, J. M., Rusbridge, C., Lamb, C. R. & Volk, H. A. 2011. Distribution of syringomyelia along the entire spinal cord in clinically affected Cavalier King Charles Spaniels. *Veterinary Journal*: 190:359-363.
- Madsen, P. & Jensen, J. 2013. A User's Guide to DMU. A package for analyzing multivariate mixed models. V.6, r. 5.2. Center for Quantitative Genetics and Genomics. Dept. of Molecular Biology and Genetics, University of Aarhus. Research Centre Foulum. Denmark. 32 s.
- Mitchell, T. J., Knowler, S. P., Berg, H. van den Sykes, J. & Rusbridge, C. 2014. Syringomyelia: determining risk and protective factors in the conformation of the Cavalier King Charles Spaniel dog. *Canine Genetics and Epidemiology*: 1:9
- Motta, L., Skerritt, G. C. 2012. Syringosubarachnoid shunt as a management for syringohydromyelia in dogs. *Journal of Small Animal Practice*: 53:205-212.
- Nalborczyk, Z. R., McFadyen, A. K., Jovanovik, J., Tauro, A., Driver, C. J., Fitzpatrick, N., Knowler, S. P., Rusbridge, C. 2017. MRI characteristics for "phantom" scratching in canine syringomyelia. *BMC Veterinary Research* BMC series.
- Nicholas, F. W. 2011. Response to the documentary Pedigree Dogs Exposed: Three reports and their recommendations. *Veterinary Journal*: 189:126-128.
- O'Leary, D. J. 2016. Acupuncture as an aid to treatment of Chiari-like malformation (CM)/syringomyelia (SM) in a Cavalier King Charles spaniel (CKCS). *Veterinary Record Case Reports*.4:2.
- Paakala, E. 2011. Kymmenen koirarodun perinnöllinen monimuotoisuus. Kotieläinten jalostustieteen maisterintutkielma. Helsingin yliopisto, Maataloustieteiden laitos, kotieläinten jalostustiede.

- Parker, J. E., Knowler, S. P., Rusbridge, C., Moorman, E. & Jeffery, N. D. 2011. Prevalence of asymptomatic syringomyelia in Cavalier King Charles spaniels. *Veterinary Record*: 168:667.
- Patterson, H.D., Thompson, R. 1971. Recovery of inter-block information when block sizes are unequal. *58*:545-54.
- Plessas, I. N., Rusbridge, C., Driver, C. J., Chandler, K. E., Craig, A., McGonnell, I. M., Brodbelt, D. C. & Volk, H. A. 2012. Long-term outcome of Cavalier King Charles spaniel dogs with clinical signs associated with Chiari-like malformation and syringomyelia. *Veterinary Record*: 171:501.
- Pomianowski, A. & Adamiak, Z. 2013. Syringomyelia and Chiari malformation in Cavalier King Charles Spaniels - magnetic resonance imaging, pharmacological and surgical treatment. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*: 57:131-133.
- Rusbridge, C. 1997. Persistent scratching in Cavalier King Charles Spaniels. *Veterinary Record*: 140:239-240.
- Rusbridge, C., Carruthers, H., Dube, M. P., Holmes, M. & Jeffery, N. D. 2007. Syringomyelia in cavalier King Charles spaniels: the relationship between syrinx dimensions and pain. *Journal of Small Animal Practice*: 48:432-436.
- Rusbridge, C. 2007. Chiari-like malformation with syringomyelia in the cavalier King Charles Spaniel: long-term outcome after surgical management. *Veterinary Surgery*: 36:396-405.
- Rusbridge, C., Greitz, D. & Iskandar, B.J. 2006. Syringomyelia: current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Vet Intern Med*:20:469-79.
- Rusbridge, C., Knowler, P., Rouleau, G.A., Minassian, B.A. & Rothuizen, J. 2005. Inherited Occipital Hypoplasia/Syringomyelia in the Cavalier King Charles Spaniel: Experiences in Setting Up a Worldwide DNA Collection. *Journal of Heredity*: 96:745-749.
- Rusbridge, C. & Knowler, S.P. 2004. Inheritance of occipital bone hypoplasia (Chiari type I malformation) in Cavalier King Charles Spaniels. *Journal of Veterinary Internal Medicine*:18:673-678.
- Rusbridge, C. & Knowler, S. P.2006. Coexistence of occipital dysplasia and occipital hypoplasia/syringomyelia in the cavalier King Charles spaniel. *Journal of Small Animal Practice*:47:603-606.
- Rusbridge, C. Knowler, S. P. Pieterse, L. & McFadyen, A. K. 2009. Chiari-like malformation in the Griffon Bruxellois. *Journal of Small Animal Practice*: 50:386-393.
- Rutherford, L., Wessmann, A., Rusbridge, C., McGonnell, I. M., Abeyesinghe, S., Burn, C. & Volk, H. A. 2012. Questionnaire-based behaviour analysis of Cavalier King Charles spaniels with neuropathic pain due to Chiari-like malformation and syringomyelia. *Veterinary Journal*: 194:294-298.
- Schmidt, M. J., Kramer, M. & Ondreka, N. 2012a. Comparison of the relative occipital bone volume between Cavalier King Charles spaniels with and without syringohydromyelia and French bulldogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*: 53:540-544.
- Schmidt, M.J., Neumann, A.C., Amort, K.H., Failing, K. & Kramer, M. 2011. 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.*: 52: 436-440.
- Schmidt, M. J., Roth, J., Ondreka, N., Kramer, M. & Rummel, C. 2013. A potential role for substance P and interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of cavalier king

- charles spaniels with neuropathic pain. *Journal of Veterinary Internal Medicine*: 27:530–535.
- Shaw, T. A., McGonnell, I. M., Driver, C. J., Rusbridge, C. & Volk, H. A. 2013. Caudal cranial fossa partitioning in Cavalier King Charles spaniels. *Veterinary Record*: 172:341.
- Shaw, T.A., McGonnell, I.M., Driver, C.J., Rusbridge, C. & Volk HA. 2012. Increase in cerebellar volume in Cavalier King Charles Spaniels with Chiari-like malformation and its role in the development of syringomyelia. *PLoS One*. 2012;7:e33660. doi: 10.1371/journal.pone.0033660.
- Strandén, I. 2014. *Relax2 for pedigree analysis*. Manual. 78 s.
- Suomen Cavalier kingcharlesinspanieliyhdistys. 2014. Jalostuksen tavoiteohjelma. http://jalostus.cavalieryhdistys.com/wp-content/uploads/sites/7/CKSC_JTO_20152019_korjattu_22062015.pdf ,viitattu 30.10.2017
- Suomen Cavalier kingcharlesinspanieliyhdistyksen jalostusohjesääntö. 2016. <http://jalostus.cavalieryhdistys.com/jalostusohjesaanto/>,viitattu 1.12.2017.
- Suomen Kennelliitto Chiari-tyyppinen epämuodostuma ja syringomyelia <http://www.kennelliitto.fi/kasvatus-ja-terveys/koiran-terveys/perinnollisista-sairauksista/chiari-tyyppinen-epamuodostuma-ja>, viitattu 3.4.2017.
- 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. & M. Berendt. 2014. 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*: 29:243–50.
- Upchurch, J. J., McGonnell, I. M., Driver, C. J., Butler, L. & Volk, H. A. 2011. Influence of head positioning on the assessment of Chiari-like malformation in Cavalier King Charles spaniels. *Veterinary Record*: 169:277.
- Wijnrocx, K., Van Bruggen, L. W. L., Eggelmeijer, W., Noorman, E., Jacques, A., Buys, N., Janssens, S. & Mandigers, P.J.J. 2017. Twelve years of chiari-like malformation and syringomyelia scanning in Cavalier King Charles Spaniels in the Netherlands: Towards a more precise phenotype. *PLoS One*. 21:12. [journal.pone.0184893](http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0184893). eCollection 2017. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0184893>