



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Syringomyeli hos hund

Sofie Zanders





Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för husdjursgenetik

Syringomyeli hos hund

Syringomyelia in dogs

Sofie Zanders

Handledare:

Katja Grandinson, SLU, Institutionen för husdjursgenetik

Examinator:

Tomas Bergström, SLU, Institutionen för husdjursgenetik

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Kandidatarbete i husdjursvetenskap

Kurskod: EX0553

Program: Kandidatprogrammet - Husdjursvetenskap

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2011

Omslagsbild: Sofie Zanders

Serienamn, delnr: Examensarbete 352

Institutionen för husdjursgenetik, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: syringomyeli, occipital hypoplasi, hund, genetik, avel

Key words: syringiomeia, occipital hypoplasia, dog, canine, genetic, breeding

Abstract

The canine population has during its time with humans gone through at least 2 major genetic bottlenecks, the first when it was separated from the wolf, and the second when it was divided into different breeds. Among other things, this has led to the accumulation of unwanted genes, such as genes causing disease in dogs. One such inherited disease is syringomyelia, which has proven to be more common than expected, especially in certain smaller breeds such as the Cavalier King Charles Spaniel. Syringomyelia in dogs is often a secondary condition caused by the malformation called occipital hypoplasia. Occipital hypoplasia means that the back part of the skull is too small to fit the cerebellum, and the cerebellum is therefore partially forced into the cavity known as the foramen magnum that connects the brain and the spinal cord. This disrupts the flow of spinal fluid, and fluid-filled cavities, syrinxes, develop within the spinal cord of the dog. These cavities are what define syringomyelia. The syrinxes cause many disturbing neurological symptoms, most predominantly pain. The treatments that exist today are largely based on the ones used on humans, and they have, at most, been moderately successful in dogs. The Cavalier breed clubs are today working hard to eliminate the disease from the breeding population, but the research into the genetic background of the disease has not yet reached its goal of identifying the causative mutations. The breeding recommendations that exist today are largely based on phenotypic observations on the individual dog, but also on the information that is known about the dogs relatives. Current research is now mainly focused on localizing candidate genes, so that a DNA test eventually can be developed to identify dogs that carry the genes for syringomyelia. This will later lay the foundation for the new breeding recommendations that will be set towards the goal of eliminating the disease from the breed. Today, the breeding guidelines are based solely on phenotypic observations, such as if the dog shows symptoms at a certain age.

Sammanfattning

Hundpopulationen har under sin tid hos människan genot två stora flskhalsar genetiskt sett, först då de skiljdes från vargen och sedan när de delades in i raser. Detta har bland annat lett till en ansamling av mindre önskvärda gener, bland annat sådana som orsakar sjukdomar hos hundar. En av dessa sjukdomar kallas syringomyeli. Denna sjukdom har visat sig vara mycket vanligare än man först trott, speciellt hos vissa småhundsraser såsom cavalier king charles spaniel. Syringomyeli hos hund är ofta ett sekundärt tillstånd orsakat av en skalldefekt som kallas occipital hypoplasi. Occipital hypoplasi innebär att bakre delen av skallen är för liten för att ge plats åt lillhjärnan, och denna tvingas därför delvis ner i ryggraden igenom foramen magnum. Detta orsakar således störningar i hjärn/ryggmärgsvätskans flöde och detta leder till att vätskefyllda ihåligheter, syrinxer, utvecklas inuti ryggraden hos hunden. Dessa ihåligheter är vad som definierar syringomyeli. Syrinxer ger upphov till många neurologiska symptom, vanligast är smärta. De behandlingar som finns idag baseras i stort på de som funnits för människor, och de har som mest varit måttligt framgångsrika. Idag arbetar man inom rasklubbarna för cavaliern för att eliminera sjukdomen från avelsbasen, men än är forskningen inom sjukdomens genetik inte vid målet av att identifiera de orsakande generna. De avelsrekommendationer som finns i dag baseras främst på fenotypiska observationer på den individuella hunden men även på den information som finns om hundarnas släktingar. Forskningen som bedrivs för närvarande är riktat åt att främst lokalisera kandidatgener, så att ett DNA test kan framställas i framtiden så att hundar som bär på generna för syringomyeli kan identifieras. Detta kommer sedan att lägga grunden för

de avelsrekommendationer som förs fram i målet att minska frekvensen av sjukdomen. Idag baseras riktlinjerna endast på fenotypiska observationer, såsom om hunden uppvisar symptom vid en viss ålder.

Introduktion

I många tusen år så har människan utnyttjat sin förmåga att anpassa många av världens resurser efter sina behov, detta har gjort att vi är en av de mest utspridda arterna på jorden idag med människor bosatta i en bred variation av klimat, t. Ex i det extremt kalla Arktis eller den varma Saharaöknen (Excoffier, 2002). Denna variation i miljöanpassning överfördes även på våra husdjur (Simm, 1998). Hunden (*Canis familiaris*) har under en mycket lång tid delat sin historia och utveckling med människan. Tack vare människans stora framgångar i att ansamla kunskap inom nutrition, teknologi och medicin så har vi varit mycket framgångsrika i att överleva sådant som tidigare ofta hade inneburit stor skada eller död, såsom funktionsnedsättning, genetiska sjukdomar, parasiter och extrema klimat och miljöer (Bellwood, 2004). Detta privilegium har delats av våra domesticerade djur, och då i synnerhet hunden. Hunden har med tiden övergått från att vara ett nyttodjur till att vara människans mest uppskattade sällskapsdjur, som då kom att värderas mer för sina mentala och utseendemässiga egenskaper. Detta har gett utrymme för ärftliga sjukdomar, som normalt skulle ha minskat hundens chans till överlevnad, att få fäste (Simm, 1998). En stor anledning till hundens framgång som en av människans mest uppskattade husdjur är det extensiva arbete som gjorts för att bilda de raser vi har idag. Det begränsade dock kraftigt den genetiska variationen inom varje ras då ett fåtal djur ofta selekterats som grund för de olika raserna. Hunden har funnits uppvisa en mängd genetiska sjukdomar vars sjukdomsförlopp visar stor likhet med motsvarande sjukdomar hos människan (Isaksson, 2009). Detta innebär en unik chans att hjälpa oss själva genom att använda hunden och människan som modell för varandra när man forskar inom olika sjukdomar.

Vissa hundraser är mer sjukdomsdrabbade än andra, och vissa sjukdomar är mer vanliga hos vissa typer av raser. Hos dvärghundar ser vi ofta problem som patella luxation, öppna fontaneller och tandproblem, medan artros och höftledsdysplasi är mer vanligt hos större brukraser. Däremellan täcks ett brett spektrum av sjukdomar hos våra idag ca 300 erkända raser (Isaksson, 2009).

Cavalier king charles spaniel, i dagligt tal kallad cavalier, är en ras som tack vare sin popularitet under det senaste århundradet genomgått dramatiska förändringar i sin exteriör, och aveln har inte alltid varit riktad mot hälsan. Detta har lett till att den idag har problem med en stor variation av genetiska sjukdomar (Rusbridge, 2007), bland annat hjärtfel. En sjukdom som ådragit sig stor uppmärksamhet, och som mycket forskning pågår kring för att reda ut hur sjukdomen fungerar, uttrycks och nedärvs är syringomyeli, kort för syringohydromyeli. Man har kunnat visa att syringomyeli hos hund främst uppträder till följd av en skulldefekt som kallas occipital hypoplasi. Syringomyeli är idag så vanlig hos cavalieren att man tror att så många som 95 % av dem har occipital hypoplasi, och av dessa utvecklar ca 55 % även syringomyeli som följd (Parker et al., 2010).

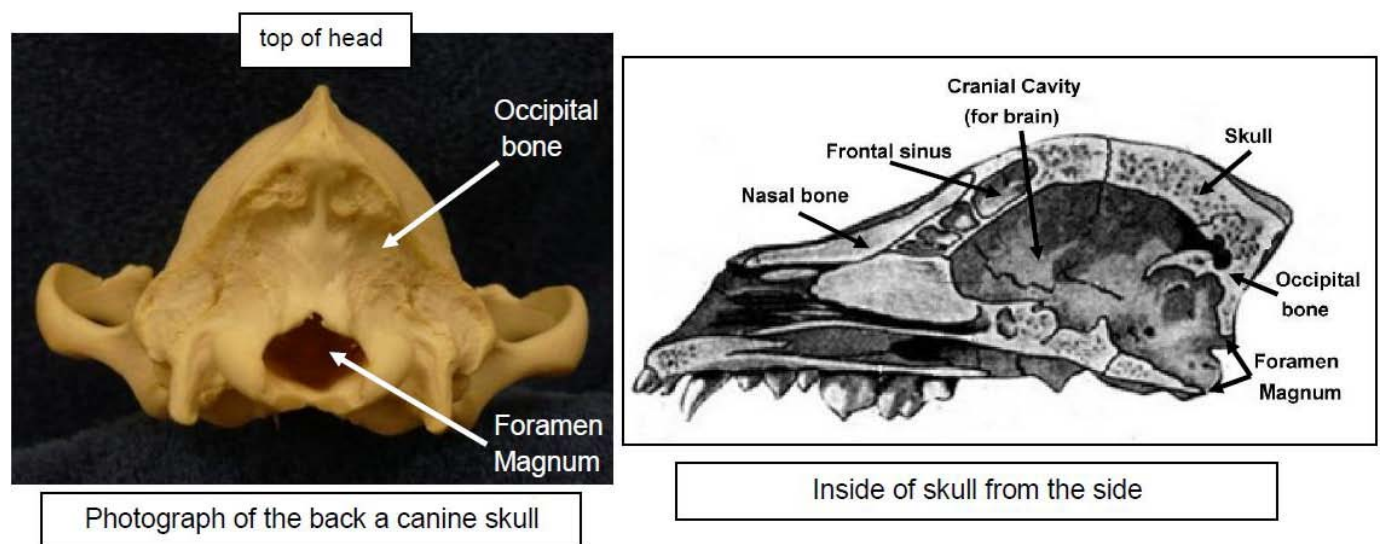
Syringomyeli har länge varit känt hos människan, men diagnosticerades först år 1997 hos hund (Rusbridge, 2007). Syringomyeli beskriver ett tillstånd, där vätskafyllda ihåligheter bildas i

ryggmärgen. Dessa kallas syrinxer och orsakar neurologiska symptom, vanligen stark smärta och skolios. I takt med att sjukdomen blir mer omskriven och kunskapen ökar, så diagnosticeras den allt oftare hos andra hundraser såsom pomeranian, fransk bulldogg, malteser, yorkshireterrier och många fler (Rusbridge, 2007).

Detta arbete syftar till att beskriva och sammanfatta den kunskap som idag finns gällande sjukdomen syringomyeli hos hund, samt att ge en översikt av den forskning som nu pågår och de resultat man hoppas att uppnå. Målet är vidare att beskriva den genetiska bakgrunden för sjukdomen och hur denna kunskap eventuellt kan användas då den implementeras i avelsprogram för raser såsom cavaliern

Vad orsakar syringomyeli

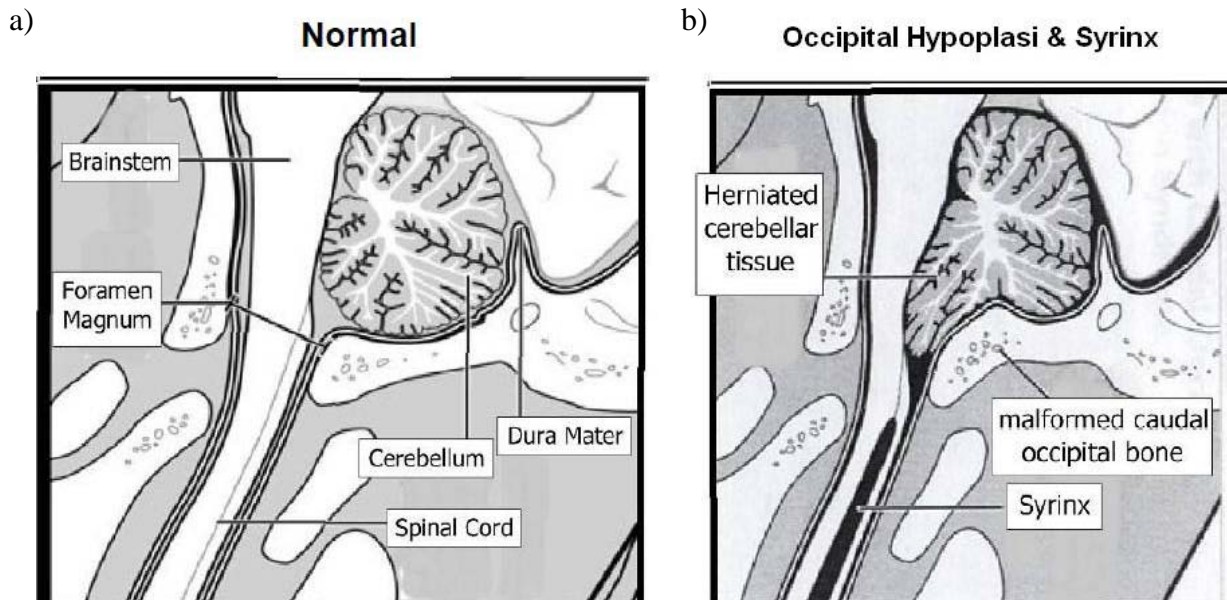
Man vet att syringomyeli kan orsakas av olika saker, bland annat av trauma mot ryggraden eller bakre delen av skallen. Andra orsaker kan vara tumörer eller araknoidit, som innebär att hjärnans spindelvävshinna är inflammerat. Hos hund handlar det dock oftast om occipital hypoplasi. Denna deformation av den bakre delen av skallen som ofta ses i koppling till syringomyeli upptäcktes först hos människan av bland annat Hans Chiari (Chiari Australia, 2011), och kallas hos människan Chiari-deformation. Detta gör att termen Chiari-lik deformation ofta förekommer i samband med beskrivandet av deformationen hos hund. Den medicinskt korrekta termen är dock occipital hypoplasi. Sjukdomen occipital hypoplasi innebär att hundens occipitalben är underutvecklat, vilket leder till att skallens bakre utrymme blir för litet för lillhjärnan som finns där. Delar av lillhjärnan forceras således ut genom foramen magnum, vilket är det hålutrymme som kopplar ihop skallen och ryggraden. Detta illustreras av Figur 1.



Figur 1. Skallens uppbyggnad och foramen magnum som är placerad på skallens baksida. Bilden ägs och används med tillåtelse av Karen Kennedy.

I Figur 2 kan vi se hur sjukdomen occipital hypoplasi gör att baksidan av skallen inte har tillräckligt stort utrymme för lillhjärnan, som då delvis pressas ut genom foramen magnum och

stör hjärn/ryggmärgsvätskeflödet (Rusbridge, 2007). Vi ser där även hur skallbenet och lillhjärnan ser ut hos en frisk hund.



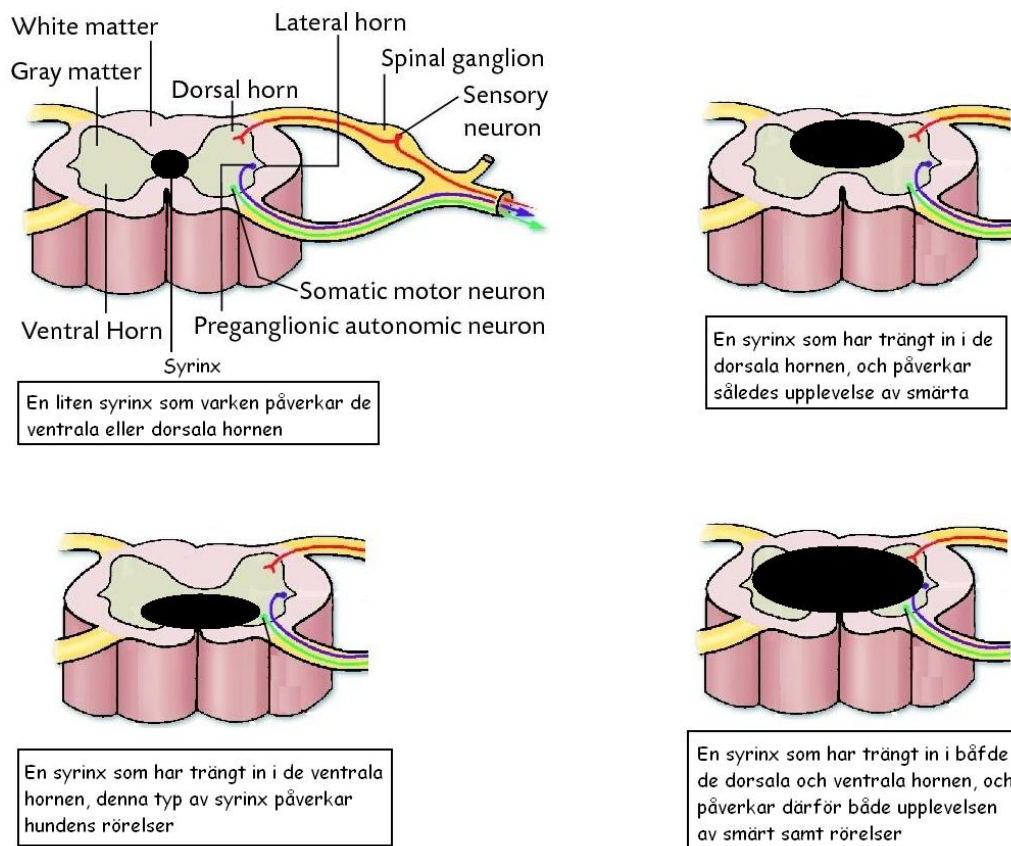
Figur 2. Skillnaden i bakre skallbenets och lillhjärnans utseende hos en hund utan occipital hypoplasi och syringomyeli (a) och en med (b). Den friska hundens lillhjärna har gott om utrymme och hjärn/ryggmärgsvätskeflödet är oförhindrat. Hos den sjuka hunden ser vi hur deformationen av det bakre skallbenet tvingar ut delar av lillhjärnan genom foramen magnum och blockerar vätskans flöde. Som följd kan vi se att en syrinx har bildats. Bilden ägs och används med tillåtelse av D. J. Marino.

Utveckling av syringomyeli kan fördröjas om hunden har både occipital hypoplasi och occipital dysplasi. Occipital dysplasi innebär i kort att hunden får en förstordad foramen magnum. Detta uppväger då till viss del för platsbristen som orsakas av occipital hypoplasi, och kan således fördröja eller helt förhindra uppkomsten av syrinxer.

Vad är symptomen för syringomyeli

Syringomyeli är en sjukdom som inte alltid ger upphov till symptom. Några symptom som dock är vanliga hos hundar med syringomyeli inkluderar skolios, ataxi, bakkenssvaghet, samt symptom såsom försämrad kontroll av frambenen samt kramper. Skolios innebär att ryggraden är krökt i sidled samt roterad. Ataxi innebär en oförmåga att koordinera muskelrörelser. Ett annat relativt vanligt symptom är kopplat till kroppshållningsframkallat obehag. Detta kan ofta observeras i form av att hunden föredrar att sova med huvudet i en upphöjd position, samt att den föredrar att äta ur matskålen då den står upphöjd från golvet (Rusbridge, 2007). Det är dock oklart huvudvid detta symptom främst är kopplat till occipital hypoplasi eller syringomyeli. Ett av de vanligaste symptomen för syringomyeli är spökkliningar, tidigare känt som cavalierklåda (Isaksson, 2009). Med spökkliningar menas att hunden stimuleras att klia mot ett område trots att ingen yttre orsak finns. Ofta ser man att hunden inte kliar mot huden utan i luften. Detta orsakas av att hjärnan mottar felaktig information relaterad till stimulit och dess placering, på grund av den skadan som syringomyelin orsakar. Hunden är således oförmögen att lindra obehagskänslan, vilket synbart

orsakar stor frustration hos hunden (Rusbridge et al., 2006). Det absolut vanligaste symptomet hos hundar med syringomyeli är dock smärta. Hos människor upplever ca 80 % av de med diagnosen smärtsymptom (Todor et al., 2000), medan endast 35 % av hundarna visar tecken på att uppleva smärta (Rusbridge et al., 2006). Försök har gjorts för att försöka koppla symptomutvecklingen till gravheten av den occipitala hypoplasin, alltså till hur kraftigt hjärn/ryggmärgsvätskeflödet begränsas till följd av att foramen magnum delvis blockeras. Andra försök har syftat till att koppla ihop gravheten av symptomen till storleken på syrinxerna. Detta har gett viss framgång (Rusbridge et al., 2006). Det enda tydliga sambandet gavs av huruvida syrinxerna hade spridit sig upp i den dorsala delen av ryggraden eller ner i den ventrala delen och således orsakat skada hos nervändarna där. Man såg även en koppling till storleken på genomskärningslängden av syrinxen och gravheten av symptomen. Detta illustreras vidare i Figur 3. I de dorsala hornen i ryggraden sitter de receptorer som tar emot sensorisk information som känsel, temperatur och smärta från hela kroppen, och här omleds denna information till hjärnan. Rusbridge et al. (2006) menar att skada i denna del av ryggmärgen skulle kunna ge upphov till symptom som smärta och spöekliande. Ny och ännu opublicerad forskning som utförts av Rutherford (2010) har visat starka kopplingar mellan syrinxens utbredning och beteendestörningar såsom rädsla och aggressivitet. Ju vidare syrinx, desto gravare beteendestörning.



Figur 3. Kopplingen mellan syrinxens utbredning och symptompåverkan. Bilden ägs och används med tillåtelse av Scandinavian Veterinary Press.

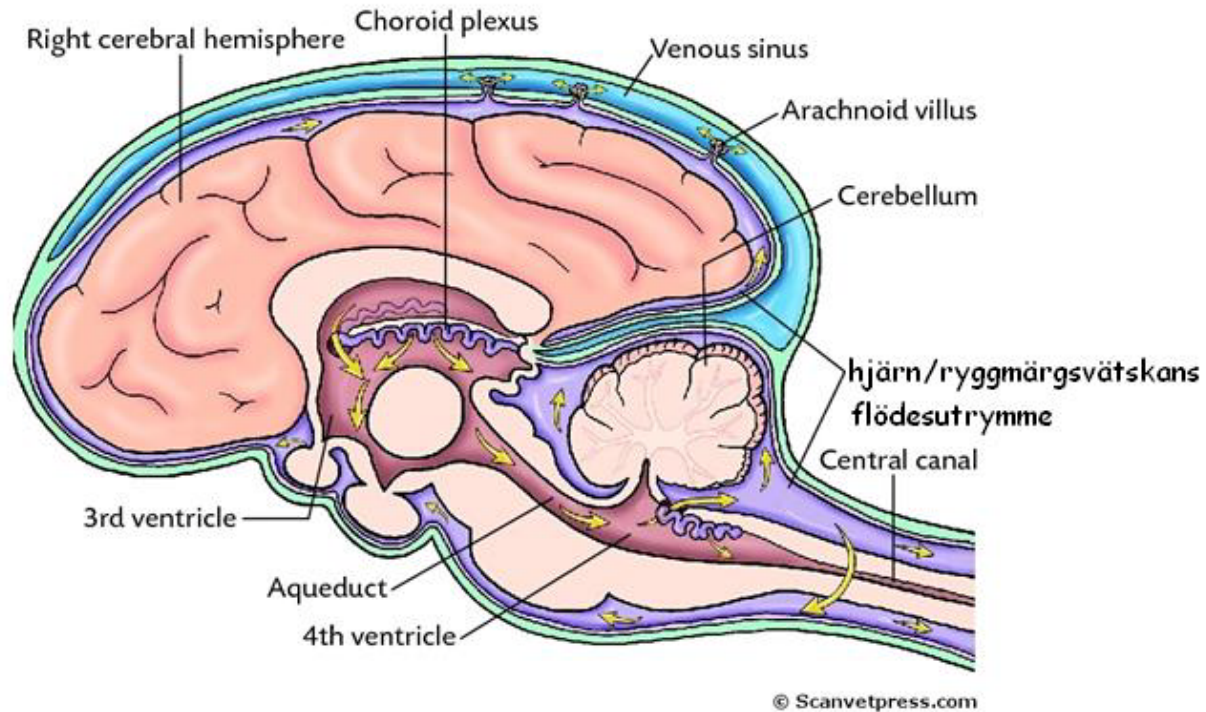
Det finns tre olika typer av smärta; fysiologisk, inflammatorisk och neuropatisk. Den fysiologiska smärtan syftar till att skydda oss från skada, såsom när en hand vidrör en varm platta, medan den inflammatoriska smärtan ger information om att vävnad i kroppen är skadad (Woolf & Salter, 2000). Den smärta som uppstår i samband med syringomyeli är neuropatisk, den tjänar inget syfte i kroppen utan uppstår till följd av onormal somatosensorisk bearbetning i nervändarna. Neuropatisk smärta tar sig i uttryck på fem olika sätt; spontan smärta, parestesi, dystese, allodyn och hyperpati. Spontan smärta uppstår utan att något stimulus alls är närvarande. Parestesi beskriver en känsla av stickande och/eller domningar i delar av huden. Dystese uppkommer antingen spontant eller via stimulering, och upplevs som en stickande alternativt brännande känsla. Inom både allodynia och hyperpati så upplevs en överdriven smärta, med skillnaden att hyperpatisk smärta måste initieras av ett smärtsamt stimuli, medan allodynsk smärta inte kräver att stimulit ska vara smärtsamt. De vanligaste formerna av neurologisk smärta som observerats hos hund i samband med syringomyeli är allodyn och dystese (Rusbridge, 2007). Många av dessa hundar utvecklar en känslighet för att bli vidrörda på speciella platser, oftast kring hals och rygg.

Man har funnit att det finns tre huvudfenomen inom neuropatisk smärta; central sensitisering, central disinhibition, samt en fenotypisk förändring av A-fibrerna (Neuman et al., 1996). Central disinhibition beskrivs ofta som en obalans mellan det excitoriska och inhibitoriska delarna av nersystemet (Costigan & Wolf, 2000). Det åtföljs ofta av en ökad känslighet för temperatur förändringar och efterföljande smärta. A β -fibrer är mekanoreceptorer, och de förmedlar signaler om beröring och rörelse till nervsystemet. Den fenotypiska förändringen som uppstår gör att A β -fibrerna börjar producera så kallad substans P. Detta leder till att signaler från dessa fibrer också upplevs som smärtsamma (Costigan & Wolf, 2000). I en normalt fungerande ryggmärg så finns det så kallade C-fibrer i det dorsala hornet som sakta släpper signalsubstanserna glutamat och substans P. Dessa substanser bidrar till att skapa en långsam postsynaptisk signal och i takt med att fler och fler NMDA-receptorer aktiveras förstärks signalen. Om C-fibrerna är aktiva under längre än mycket korta stunder, så kan det skapa en central sensitisering. Då signalen förtärs på vägen upp till hjärnan på grund av ökade intracellulära nivåer av kalcium och ett ökat utsläpp av substans P, leder det till att smärtan upplevs som starkare än den egentligen är (Woolf & Salter, 2000). De hundar som uppvisar symptom av sin syringomyeli är främst de som har syrinxer som spridit sig till de dorsala hornen. Todor et al. (2000) har funnit att dessa hundar har en ökad produktion av substans P i ryggmärgens nervceller, troligen som följd av den skada syrinxerna orsakar i de dorsala hornen. Detta är den troligaste orsaken till att allodyn och dystese är de vanligare smärtsymptomen som ses hos hund.

Vad är syringomyeli?

Syringomyeli karaktäriseras av avlånga, vätskefyllda fickor i ryggmärgen hos hund, en sådan ficka kan vara lång och oavbruten eller delas in i flera kortare segment. Dessa kallas syrinxer och tros innehålla extracellulär vätska som ansamlas till följd av förhöjt tryck inuti ryggraden på grund av hjärn/ryggmärgsvätskans störda rörelsemönstret som uppstår vid bland annat occipital hypoplasi. Occipital Hypoplasi gör att öppningen foramen magnum mer eller mindre förminskas, och skapar på så sätt en flaskhals som gör att de två sidorna får en ojämn tryckfördelning då vätskan pressas runt i och med det tryck som uppstår då hjärtat slår. Hjärn/ryggmärgsvätskan passerar foramen magnum både på vägen till och från hjärnan på vägen runt ryggmärgen. Figur 4

illustrerar de ventriklar som producerar hjärn/ryggmärgsvätskan samt hur vätskans flöde sträcker sig längs med och omkring hela ryggraden och runt hjärnan (Sjaastad et al., 2007).



Figur 4

Det utrymme kring hjärnan och ryggraden som kopplas till de hjärn/ryggmärgsvätskeproducerande ventriklarna via akvedukter där hjärn/ryggmärgsvätskan flödar kring hjärnan och ryggraden. Bilden ägs och används med tillåtelse av Scandinavian Veterinary Press.

Mekanismen bakom bildningen av syrinxen är idag inte helt klarlagd även om man känner till kopplingen till hjärn/ryggmärgsvätskeflödet. Flera teorier finns men forskning har visat att den troligaste förklaringen är den så kallade "The intramedullary pulse pressure"- teorin. (Rusbridge, 2007). När hjärtat slår så skapas ett tryck som gör att hjärn/ryggmärgsvätskan rör sig kontinuerligt i sin bana kring hjärnan och ryggraden. Forskare har varit eniga om att syrinxerna uppstår till följd av tryckförändring mellan utrymmet i skallen och ryggraden (Williams, 1976: 1993. Oldfield et al., 1994), men man har inte kunnat förklara hur syrinxerna skulle kunna fyllas med hjärn/ryggmärgsvätska. Numera tror man att syrinxerna istället är fyllda med extracellulär vätska. Rusbridge (2007) menar att occipital hypoplasi ger en flaskhals i omloppet, och skapar på så sätt tryckskillnad mellan de två utrymmena i skallen och ryggraden. Detta ger ett högre tryck i ryggraden, vilket leder till att den delen av ryggraden som är närmast foramen magnum utvidgas och fylls med extracellulär vätska. Syrinxerna omges av gliaceller (Rusbridge, 2007), vilket håller vätskan i syrinxerna skiljd från den övriga ryggraden

Occipital hypoplasi med sekundär syringomyeli kan idag bara diagnostiseras genom MR (Magnetisk resonanstomografi). Detta är en dyr metod och detta har bidragit till att försvåra för

forskarna, då relativt få hundar av de som misstänks lida av syringomyeli har bekräftade diagnoser. Endast en tredjedel av de hundar som har syringomyeli uppvisar synbara symptom (Rusbridge et al., 2006) och dessa faktorer bidrar till att man idag inte vet hur många hundar som verkligen lider av sjukdomen.

Behandling av syringomyeli

I dag finns främst två olika typer av behandling för syringomyeli. Den ena, operation, syftar till att försöka både avstanna och möjligen bota sjukdomen, medan den andra, medicinering, syftar till att bromsa upp sjukdomsförloppet och behandla symptomen. Målet med en operation är att få bort effekten av occipital hypoplasi. Detta innebär att veterinären avlägsnar delar av bakre skallbenet för att ge hjärnan mer plats. Hos hund har denna metod varit relativt ineffektiv. Studier har gjorts där hundar har undersökts under lång tid innan och efter operation, och även om så många som 80 % av alla hundar visade en förbättring av symptomen en kort tid efter operationen, så visade man vidare att ca 25 % av dessa åter utvecklade starka symptom inom en period av två år (Rusbridge, 2007). Studien visade även att ingen av hundarna blev helt återställda. Hos människor som genomgår operation kollapsar syrinxen i 90 % av fallen och personen blir ofta helt återställd. Detta har man inte kunnat visa på hund. Tvärtom så förblir syrinxen oftast helt oförändrad efter operationen. Dock kan operationen bidra till att bromsa upp utvecklingen av syringomyelin. I de fall där hundarna återigen utvecklat allvarliga symptom efter att initialt blivit bättre så har man kunnat påvisa att det beror på ärrbildning som uppstår där skallben tagits bort (Dewey et al., 2005) då man genomfört dissektioner av de avlivade hundarna som medverkat i denna studie. Ärrvävnaden gör att trångheten inuti skallen återuppstår, lillhjärnan tvingas återigen delvis ut genom foramen magnum och utvecklingen av syringomyelin fortgår..

Den medicinska behandlingen kan vara problematiskt då många av de mediciner som idag används för människor inte är testade för hund, utan är utvecklade specifikt för människor. Det används vanligtvis tre typer av mediciner; smärtstillande mediciner av NSAID-typ (non steroid anti inflammatory drugs), medicin som syftar till att minska hjärn/ryggmärgsvätskeproduktionen, samt kortikosteroider. Då hunden endast uppvisar symptom på mild smärta så används främst NSAID mediciner såsom Rimadyl och Metacam. Vid större smärtproblem så kan mediciner med en antiepileptisk effekt såsom Gabapentin användas. Denna medicin har en modulerande effekt på ett överstimulerat, skadat nervsystem. Även opioider såsom metadon och petidin kan användas. Mediciner som minskar hjärn/ryggmärgsvätskeflödet används mycket sällan, då de oftast endast kan användas under en kort tid på grund av de många biverkningar som uppstår, samt att deras effektivitet ännu inte bevisats. Förhoppningen har varit att de ska kunna användas för att bromsa upp utvecklingen av syrinxerna. De vanligaste medicinerna som används i dessa fall är Acetazolamid och Furosemid. Kortikosteroider såsom kortison har visat sig vara mycket effektiva vad gäller att minska frekvensen och styrkan av de smärtsamma och neurologiska symptomen. Varför vet man inte riktigt. Dock är en långvarig behandling med kortison inte önskvärd, då allvarliga biverkningar såsom viktuppgång, hudförändringar och hämning av immunförsvaret är vanliga (Rusbridge, 2007).

Hos vilka arter återfinns syringomyeli

Occipital hypoplasi och syringomyeli har blivit diagnosticerat hos andra arter förutom hund. En studie som har gjorts på nötdjur med occipital hypoplasi visade dock att det hos denna art var

vanligast med symptom såsom ryggmärgsbräck och vattenskalle snarare än syringomyeli (Cho & Leipold, 1977). Hos människan så har occipital hypoplasi med sekundär syringomyeli varit känd i många hundra år (Rusbridge, 2007), och likheterna mellan sjukdomens förlopp hos människa och hund är mycket stora. Man har även upptäckt fall av syringomyeli hos katt, dock så har man här funnit att den primära orsaken inte varit occipital hypoplasi, utan snarare vattenskalle eller förstörade ventriklar (Okada et al., 2009). Det finns även en studie där en medfödd deformation av skalle och övre ryggkotan lett till samma utveckling av syringomyeli hos en dromedar (Sakamoto et al., 2004). Sjukdomsförloppet liknar mycket det vi kan se hos hund, då utvecklingen skedde till följd av flödesstörning av hjärn/ryggmärgsvätskan genom foramen magnum (Rusbridge, 2007).

Nedärvning av syringomyeli

Inavel är vanligt inom hundavel idag och många raser är baserade på ett fåtal individer (SKK, 2011). Inavel för många recessiva sjukdomar till ytan, då de alleler som ger funktionsnedsättning genom minskad genetisk variation oftare ge fler homozygota loci. Indelningen i många olika raser har samtidigt gjort olika sjukdomar rasspecifika där vissa sjukdomar är vanliga i vissa raser men helt obefintliga i andra. Detta har gett oss unika möjligheter att studera olika sjukdomar och hur de nedärvs (Rusbridge et al., 2005). Där inavel finns, såsom hos våra husdjur och inom andra stängda populationer, uppstår något som kallas LD (Linkage disequilibrium). LD är ett mått på hur starkt knutna två närliggande lokus är till varandra i nedärvningen (Excoffier, 2002). Detta är till stor hjälp då forskare ska försöka lokalisera kandidatgener som misstänkts vara orsaken för en viss sjukdom.

Den starkaste teorin i nuläget är att syringomyeli följer en polygenetisk nedärvning med ofullständig penetrans (Kibar et al., 2007). Detta innebär att den orsakas av två eller ett fler gener, samt att defektens fenotypiskt uttryck kan påverkas av andra gener och/eller miljöfaktorer. Detta innebär att även om hunden bär på anlaget så uttrycks det ändå inte alltid i fenotypen. Det är lätt att förstå hur detta är möjligt då ett stort antal gener är involverade i skullbenens utveckling (Rusbridge & Knowler, 2003). Mhox genen från Hox gen familjen alternativt Pax-1 genen från Pax familjen är båda troliga kandidatgener för occipital hypoplasi (Rusbridge, 2007). Man har vidare funnit att syringomyeli har en relativt hög arvbarhet på 0.37 (h^2) (Lewis et al., 2010). Detta indikerar på att det är mycket få gener som orsakar sjukdomen. I dagsläget så söker forskare efter troliga kandidatgener genom att samla in DNA prov från hundar som genomfört en MR, främst från cavalierer och griffon. Två olika forskningsprojekt pågår i nuläget som syftar till att söka efter kandidatgener för occipital hypoplasi hos griffoner, och syringomyeli hos cavalier (Rusbridge, 2007)

Implementering i avelsprogram

Hundavel idag är komplicerad, främst på grund av en ökad mängd tillgänglig information om de många sjukdomar våra djur drabbas av, då en ökad kunskap försvårar för uppfödare att inte ta hänsyn till sjukdomar i sitt avelsarbete. Syringomyeli har under de senaste åren visat sig vara mycket frekvent inom vissa raser, speciellt hos cavalieren (Rusbridge, 2007). Det finns flera hinder som gör att ett avelsprogram baserat endast på att eliminera syringomyeli från hundpopulationen omöjliggörs. Några av dessa faktorer inkluderar att uppfödarna även önskar ta hänsyn till egenskaper relaterade till exteriör (uppyggnad, rastyp, pälskvalitet), mentalitet

(rädslor, aggression, arbetslämplighet) samt andra ärftliga sjukdomar förutom syringomyeli (SKK, 2011). Tills dess att de orsakande generna för syringomyeli hittats finns avelsriktlinjer för cavalierer baserat på fenotypvärden, och dessa inkluderar att främst exkludera de hundar ur avel som uppvisar symptom vid ung ålder, samt att endast para en ung hund utan symptom med en äldre hund utan symptom, och att endast para en äldre hund med symptom med en äldre hund utan symptom. Knowler et al., (2010) har visat att cavalierer som inte uppvisar symptom för syringomyeli vid 2,5 års ålder och själva har minst en förälder som var symptomfri vid 2,5 års ålder, därför verkar en strategi som utnyttjar denna kunskap rimlig i ett avelsprogram. Detsamma visades för hundar som var symptomfri vid 5 års ålder, det vill säga att dessa hundar hade minst en förälder som var symptomfri vid 5 års ålder. Då kombinationer bestående av två föräldrar som var symptomfria vid 5 års ålder studerades såg man att deras avkommor till stor del också var symptomfria vid 5 års ålder. Dock producerade även dessa beskrivna kombinationer en viss andel avkommor med occipital hypoplasi och syringomyeli (Rusbridge et al., 2005). Svenska Cavaliersällskapet har dessutom satt upp riktlinjer angående inavelsfrågan, där de rekommenderar att inavelskoefficienten borde hållas så nära 0 % som möjligt. Vidare vill man i Sverige vara mer restriktiv och helst inte använda några hundar alls med symptom i avel, samt att man rekommenderar att skjuta upp avelsdebuten tills tre års ålder (Cavaliersällskapet, 2011).

Diskussion/Slutsats

Hos alla de hundraser som finns idag förekommer ärftliga sjukdomar (SKK, 2011) och en del av dessa orsakar lidande och förkortat liv hos de hundar som drabbas (Isaksson, 2009). Många av dessa sjukdomar har sin grund i att de flesta raser har baserats på ett fåtal individer, och från dessa har en hård selektion fortsatt där man ofta endast tagit hänsyn till exteriöra egenskaper. Än idag, med all den kunskap vi besitter, ser vi återkommande exempel på detta då det inte är ovanligt att endast ett fåtal populära avelshonar inom en ras används (SKK, 2011). Detta bidrar till att ytterligare minska den genetiska variationen, och bäddar för ännu fler problem med recessivt ärftliga defekter.

I raser som plågas av allvarliga och ofta förekommande sjukdomar såsom occipital hypoplasi och syringomyeli kan det finnas grund för att ändra i rasstandarder för att tillåta utrymme för selektion av individer med egenskaper som enligt standarderna är fel. Exempel på detta kan vara färger som inte är tillåtna, eller att hundarna inte längre måste begränsas till en viss storlek. Det måste utvecklas en tolerans för förlust av viss rastypiskhet i ett tidigt skede för att först och främst arbeta med de hälsoproblem som finns. Ett skifte i prioriteringar måste ske som gör att uppfödare först tar hänsyn till hälsa och sund konstruktion hos hundarna, och typ i andra hand. Steg har redan tagits för att uppnå detta av bland annat den Svenska Kennelklubben, där man har gett alla rasklubbar i uppgift att utforma avelsprogram kallade RAS, där speciell hänsyn tas till vanliga rassjukdomar och hur dessa ska motverkas (SKK, 2011). Många rasklubbar har fullhjärtat tagit till sig dessa program, medan det enligt mig fortfarande finns en hel del rasklubbar som håller sig utanför. Det finns mängder med information att hitta, bland annat hos Svenska Kennelklubben, om vanliga sjukdomar hos olika raser, men som inte ingår i de utformade avelsprogrammen. Det måste ske en attitydförändring där öppenhet gällande rasernas hälsosatus är grundläggande, om en positiv förändring ska uppnås. Hos cavalieren ser vi hur en rasklubb tagit till sig hur allvarlig defekten syringomyeli är, många gör de dyra testerna, bidrar med DNA prov och följer de avelsrekommendationer som finns. Vi vet dock att sjukdomen även förekommer hos en hel del andra raser (Rusbridge, 2007), men här finns inga rekommendationer

för hur aveln bort från syringomyeli ska skötas (SKK, 2011). Det finns i övrigt redan skyddande lagstiftning där man förbjuder avel på djur med genetiska defekter samt avel på sjuka djur (SKK, 2011). Man kan diskutera hur realistisk denna lagstiftning är, då accepteradavel på djur med genetiska defekter enligt vad jag sett förekommer inom praktiskt taget alla arter av domesticerade såväl som vilda arter av olika anledningar. En modifiering av denna lagstiftning som visar en mer realistisk bild av aveln idag kan vara önskvärd, då den kan bidra till att få uppfödare av husdjur att känna sig mer bekväma med att vara öppna med de defekter som finns. Den kan dessutom bidra med att ge riktlinjer som ytterligare hjälper de enskilda uppfödarna att utforma sina avelsplaner och avelsmål.

Syringomyeli, och även occipital hypoplasi, är en sjukdom vi sett återkomma hos andra arter förutom hos hund, främst då hos människan (Rusbridge, 2007). Studier har gjorts även inom andra arter, vars likheter och skillnader har försökts illustreras av detta arbete. Utifrån de studier som gjorts har man sett att den art vars sjukdomsförlopp närmast liknar hundens är människans, och därför tror jag att det finns mest att lära om sjukdomen hos hund genom att titta på människan som modell för sjukdomsförlopp och behandlingar. Detta är något som vi ser mycket av redan dag, då de allra flesta behandlingar som finns tillgängliga för hund med syringomyeli, är baserade på de som funnits fungera för människor (Rusbridge, 2007). Man har sett att en mycket mindre del av de hundar som har syringomyeli uppvisar symptom i jämförelse med människan. Rusbridge (2007) diskuterar ifall detta delvis kan beror på hundens begränsade förmåga att kommunicera sina symptom. Det finns alltså ett fortsatt stort behov av att utveckla metoder för att korrekt ange symptombild för hund. Idag är den närapå helt baserad på vad ägaren och veterinärerna kan se och uppleva hos den individuella hunden (Rusbridge, 2007).

Då den ärftliga formen av syringomyeli hos hund uppstår, alltså då den inte uppstår till följd av trauma eller dylikt, har man sett ett konsekvent samband med occipital hypoplasi. Därav fokuserar de genomprojekt som vi har idag på att identifiera de gener som orsakar båda dessa sjukdomar. Det finns fortfarande mycket arbete kvar för forskarna att utföra då kandidatgener på specifika lokus nu börjar skönjas (Rusridge, 2010). Frågan är om det inte är mer relevant att leta efter gener specifikt för occipital hypoplasi snarare än för syringomyeli, på grund av hur dessa två sjukdomar är kopplade till varandra. Dock har Rusbridge (2007) diskuterat att det kan finnas en ärftlig variation i utveckla syringomyeli hos hundar som har occipital hypoplasi, och därav kan det vara rimligt att även leta efter dessa gener.

Det är även viktigt att hund och rasklubbar fortsätter att uppmuntra och donera till genetisk forskning inom de vanligare och allvarigare defekterna, då ett avelsprogram baserat på att identifiera sjukdomens fenotyp som bäst endast kan minska frekvensen av att defekten uppstår. Det kan däremot inte se till att dessa gener försvinner från populationen, tvärtom kan de fortsätta finnas i populationen utan vår vetskap och problemet kan därför återuppträffa i ett senare skede. Gentest behövs för att identifiera bärarna så att nästa steg kan bli att varje generation ger upphov till färre och färre bärare. På detta sätt kan man även bevara den genetiska variationen, då man inte nödvändigtvis måste utesluta bärare, eller ens drabbade hundar, då man kan använda informationen för att kombinera dessa hundar rätt med icke bärare. Ett gentest är även värdefullt i diagnostiska syften, samt för att tidigt kunna selektera avelsdjur.

Litteraturförteckning

Bellwood, P. 2004. First Farmers: The Origins of Agricultural Societies, Blackwell Publishers

Cavaliersällskapet. April 2011. <http://www.cavaliersallskapet.net/>

Chiari Australia. April 2011. <http://www.chiariaustralia.com/chiari-history> .

Cho, D.Y. Leipold, H.W. 1977. Arnold-Chiari Malformation And Associated Anomalies in Calves. Department of Pathology, College of Vet. Med., Manhattan, Kansas. Acta Neuropath. (Berl.) 39, 129-133

Costigan, M., Woolf, C.J., 2000. Pain: molecular mechanisms. The Journal of Pain 1(3 Suppl):35-44

Dewey, C.W. Berg, J.M. Barone, G et al. 2005. Foramen Magnum decompression for treatment of caudal occipital malformation syndrome in dogs. J Am Vet Med Assoc 2005; 227: 1270-5

Excoffier, L. 2002. Human demographic history: refining the recent African origin model. Curr Opin Genet Dev. 2002 Dec;12(6):675-82.

Isaksson, J. 2009. Från varg till sällskapsdjur – en artikelserie om hundavel i Sverige (Kandidatuppsats). Södertörns högskola, institutionen för kommunikation, media och IT.

Jordbruksverkets hemsida. April 2011. www.jordbruksverket.se

Karen Kennedy. 2011. Figur 1. ckcs_mom@yahoo.co.uk

Kibar, Z. Dube, M.P. Knowler, S.P. Rusbridge, C. Rouleau, G.A. 2007. Preliminary results from syringomyelia (SM) genome wide scans in cavalier King Charles spaniel kindred and directions for future research. In: Rusbridge, C. 2007. Chiari-like Malformation and Syringomyelia. Dissertation. Tijdschr. 2009 Sep 15;134(18):746-50

Knowler, P. McFadyen, A.K. Rusbridge, C. 2010. Interim Breeding Guidelines For Syringomyelia – 4 year report. Stone Lion Veterinary Hospital. In: Rusbridge, C. 2007. Chiari-like Malformation and Syringomyelia. Dissertation. Tijdschr. 2009 Sep 15;134(18):746-50

Lewis, T. Rusbridge, C. Knowler, P. Blott, S. Woolliams, J.A. 2010. Heritability of syringomyelia in Cavalier King Charles spaniels. The Veterinary Journal Volume 183, Issue 3, March 2010, Pages 345-347

Marino, D.J. 2011. Figur 2. Bongorno@aol.com

- Neumann, S. Doubell, T.P. Leslie, T. Woolf, C.J. 1996. Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. *Nature*. 384, 360-4
- Okada, M. Kitagawa, M. Ito, D. Itou, T. Kanayama, K. Sakai, T. 2009. MRI of Secondary Cervical Syringomyelia in Four Cats. *J Vet Med Sci*. 2009 Aug;71(8):1069-73.
- Oldfield EH, Murasko K, Shawker TH, et al 1994. Pathophysiology of syringomyelia associated with Chiari I malformation of the cerebellar tonsils. Implications for diagnosis and treatment. *J Neurosurg* 1994;81:500-2.
- Parker, J. Knowler, P. Jeffery, N. McKinley, T.J. Rusbridge, C. 2010. The incidence of Syringomyelia in Cavalier King Charles Spaniels. Not yet published. LECTURED BY RUTHERFORD AT THE ECVN ANNUAL SYMPOSIUM 2010
- Rusbridge, Clare. 2007. Chiari-like malformation and Syringomyelia in the Cavalier King Charles Spaniel. *Tijdschr*. 2009 Sep 15;134(18):746-50.
- Rusbridge, C. Knowler, P. 2003. Hereditary aspects of occipital bone hypoplasia and syringomyelia (Chiari-like malformation) in cavalier King Charles spaniels. . In: Rusbridge, C. 2007. Chiari-like Malformation and Syringomyelia. Dissertation. *Tijdschr*. 2009 Sep 15;134(18):746-50
- Rusbridge, Clare. Caruthers, H. Dubé, M-P, et al 2006. Syringomyelia in Cavalier King Charles Spaniels: the relationship between syrinx dimensions and pain. *J Small Animal Pract* 2006; In Press
- Rusbridge, Clare. Knowler, S.P. Rouleau, G.A. Minassian, B.A. Rothuizen, J. 2005. Inherited Chiari-like malformation/Syringomyelia in the Cavalier King Charles spaniel – experiences in setting up a worldwide DNA Collection. *Journal of Heredity* 2005: 96: 745-9
- Rutherford, L. 2010. Behavior Analysis of CKCS Diagnosed With Syringomyelia. Not yet published. LECTURED BY RUTHERFORD AT THE ECVN ANNUAL SYMPOSIUM 2010.
- Sakamoto, K. Kiupel, M. Frank, N. March, P.A. 2004. Vertebral malformation, syringomyelia, and ventricular septal defect in a dromedary camel (*Camelus dromedarius*). *J Vet Diagn Invest* 16:337–340
- Simm, G. 1998. Genetic Improvement of Cattle and Sheep. Farming Press.
- Sjaastad, O.V. Hove, K. Sand, O. 2007. Physiology of Domestic Animals. Scandinavian Veterinary Press.
- Skandinavian Veterinary Press. 2011. Figur 3 & Figur 4. www.scanvetpress.com
- SKK. April 2011. www.skk.se

Todor, D.R. Harrison, T.M. Milhorat, T.H. 2000. Pain and Syringomyelia: A Review. Neurosurg. Focus 2000; 8: 1-6.

Williams, B. 1976. Cerebrospinal fluid changes in response to coughing. Brain 1976;99; 331-46.

Williams B. 1993. Surgery for cerebello-medullary related syringomyelia. Adv Tech Stand Neurosurgery 1993;20:107-64

Woolf, C.J. Salter, M.W. 2000. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. Science 288, 1765-1788.