

KONDRODYSTROFISTEN KOIRIEN VÄLILEVYRAPPEUMA

Meeri Silvasti

Eläinlääketieteen lisensiaatintutkielma
Eläinlääketieteellinen kliininen diagnostiikka
Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto
Eläinlääketieteellinen tiedekunta
Helsingin yliopisto

2025

Tiivistelmä

Tiedekunta: Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Koulutusohjelma: Eläinlääketieteen lisensiaatin koulutusohjelma

Tekijä: Meeri Silvasti

Työn nimi: Kondrodystrofisten koirien välilevyrappeuma

Työn laji: Eläinlääketieteen lisensiaatintutkielma

Kuukausi ja vuosi: 2/2025

Sivumäärä: 50

Avainsanat: CDDY, IDD, kondrodystrofia, välilevyrappeuma, välilevysairaus, 12*FGF4*-retrogeeni

Ohjaaja tai ohjaajat: Liisa Lilja-Maula, Vilma Reunanen

Työn johtaja: Mirja Ruohoniemi

Osasto tai osastot: Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto

Oppiaine: Eläinlääketieteellinen kliininen diagnostiikka

Säilytyspaikka: Helsingin yliopiston kirjasto

Muita tietoja: Tutkielman tekijä on saanut tutkielmaa varten apurahan Suomen Kennelliiton ja Helsingin Yliopiston Eläinlääketieteellisen tiedekunnan tutkimusyhteistyön ohjausryhmältä.

Tiivistelmä:

Tässä kirjallisuuskatsauksessa perehdytään kondrodystrofisilla koirilla esiintyvään välilevyrappeumaan, sen taustaan, diagnostisiin kuvantamismenetelmiin sekä vastustamiseen jalostuksen keinoin. Kondrodystrofialla tarkoitetaan koirilla esiintyvää ylimääräistä kopiota *FGF4*-kasvutekijägeenistä kromosomissa 12 (12*FGF4*-retrogeeni), joka altistaa koiria välilevyjen varhaiselle rappeutumiselle ja vaikuttaa vähäisesti myös raajojen pituuteen.

Kondrodystrofisilla koirilla välilevyjen rappeutuminen on erittäin varhainen ja kiihtynyt prosessi. Rappeumamuutoksia havaitaan jo muutaman kuukauden ikäisillä koirilla ja välilevyt ovat tyypillisesti kauttaaltaan rappeutuneet jo vuoden iässä. Kondrodystrofisten koirien välilevyrappeumalle on tyypillistä, että välilevyt usein kalkkeutuvat rappeuman edetessä. Välilevyjen rappeutuminen ja kalkkeutuminen altistavat koiria välilevysairaudelle, jossa välilevyn ydin tyräytyy selkäydinkanavaan. Välilevysairaus on yleisin akuuttien halvausoireiden aiheuttaja koirilla, ja merkittävä terveys- ja hyvinvointiongelman useassa koirarodussa.

Välilevyrappeuman varhaisella diagnosoimisella ja seulontamenetelmiin perustuvilla jalostusvalinnoilla on merkittävä rooli välilevysairauden vastustamisessa. Varhaista välilevyrappeumaa on seulottu useamman vuosikymmenen ajan välilevykalkkeutumien röntgenkuvantamistutkimuksella. Varhaisen välilevyrappeuman geneettisen taustan selviäminen on mahdollistanut myös 12*FGF4*-retrogeenin geenitestaamisen käytön seulontakeinona. Välilevyrappeuman seulontamenetelmistä on esitetty viime vuosina uusia tutkimustuloksia ja kirjallisuuskatsauksen kokoaminen aiheesta tämänhetkisen tietämysten pohjalta on ajankohtaista. Työssä pyritään myös selkeyttämään välilevyrappeuman

ympärillä esiintyvää termistöä, kuten ajoittain ristiin käytettyjen kondrodystrofian ja voimakasta lyhytraajaisuutta aiheuttavan kondrodysplasian määritelmiä.

Röntgenkuvantamisella havaittavien välilevykalkkeutumien määrän on havaittu korreloivan hyvin välilevysairausriskin kanssa ja jalostuksessa tulisi käyttää koiria, joilla esiintyy hyvin vähän tai mieluummin ei ollenkaan röntgenkuvantamisella havaittuja kalkkeutuneita välilevyjä. Jo yhden *12FGF4*-retrogeenikopion on havaittu altistavan välilevyrappeumalle ja välilevysairaudelle, joten jalostuksessa tulisi suosia koiria, joilla ei esiinny kyseistä retrogeeniä. Geenitutkimuksissa on paljastunut jo 89 koirarotua tai rotumuunnosta, joilla esiintyy *12FGF4*-retrogeeniä. Osassa koiraroduista *12FGF4*-retrogeenin suhteen normaaleja eli villityyppisiä yksilöitä ei esiinny ollenkaan tai vain hyvin vähän. Näissä *12FGF4*-retrogeenin suhteen täysin tai melkein fiksoituneissa roduissa välilevyrappeuman vastustaminen on haastavaa, sillä retrogeenin karsiminen rodusta on mahdotonta ilman geneettisen vaihtelun tuomista rotuun roturisteytysten kautta.

Välilevyrappeuman tausta on monitekijäinen eli välilevyrappeuman laajuuteen vaikuttavat *12FGF4*-retrogeenin lisäksi myös jotkin muut geneettiset ja ympäristön tekijät. Tulevaisuudessa tarvitaan lisää tutkimusta välilevyrappeuman taustasta. Kuitenkin, ajankohtaiseen tutkimustietoon pohjautuen välilevykalkkeutumien röntgenkuvantamistutkimus ja/tai *12FGF4*-retrogeenin geenitestaus olisi hyödyllistä ottaa osaksi kondrodystrofialle alttiiden rotujen jalostuskriteerejä.

Tämän kirjallisuuskatsauksen avulla voidaan valita kullekin kondrodystrofiselle rodulle soveltuvimpia jalostusvalinnan työkaluja, joiden avulla välilevyrappeumaa ja -sairautta voidaan parhaiten vastustaa. Tutkielma tarjoaa suomenkielisen, ajankohtaisen ja syventävän katsauksen kondrodystrofisten koirien välilevyrappeumasta niin eläinlääketieteen ammattilaisille, koirien omistajille kuin jalostus- ja kasvatustyön parissa toimiville henkilöille.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
2 VÄLILEVYN ANATOMIA JA FYSIOLOGIA	3
2.1 Selkärangan anatomia	3
2.2 Välilevyn ydin	4
2.3 Syykehä	5
2.4 Päätelevyt	5
3 KONDRODYSTROFISTEN KOIRIEN VÄLILEVYRAPPEUMAN TAUSTA	7
3.1 Yleistä välilevyrappeuman taustaa	7
3.2 Patofysiologia	8
3.2.1 Histopatologiset ja makroskooppiset muutokset	8
3.2.2 Biomekaaniset muutokset	11
3.2.3 Välilevyn kalkkeutuminen	12
3.2.4 Välilevyn ekstruusio	14
3.3 Genetiikka	15
3.3.1 FGF4-proteiinisignalointi ja <i>FGF4</i> -retrogeenit	15
3.3.2 <i>FGF4</i> -retrogeenin insertio kromosomissa 12	16
3.3.2.1 <i>12FGF4</i> -retrogeenin esiintyvyyshäiriö eri koiraroduilla	19
3.4 Muita välilevyrappeuman ja välilevysairauden esiintymiseen vaikuttavia tekijöitä	22
3.4.1 Välilevyrappeumaan vaikuttavia tekijöitä	22
3.4.2 Välilevysairauteen vaikuttavia tekijöitä	23
4 KONDRODYSTROFISTEN KOIRIEN VÄLILEVYRAPPEUMAN DIAGNOSTINEN KUVANTAMINEN	26
4.1 Röntgenkuvantaminen	26
4.2 Magneettikuvantaminen	29
4.2.1 Pfirrmannin asteikko	30
4.3 Tietokonetomografia	31
4.4 Kuvantamismenetelmien vertailu välilevyrappeuman seulonnassa	32
5 KONDRODYSTROFISTEN KOIRIEN VÄLILEVYSAIRAUDEN KLIININEN KUVA	35
5.1 Välilevyjen rappeutumisen ja välilevysairauden yhteys	35
5.2 Välilevysairauden oireet, hoito ja ennuste	35
6 KONDRODYSTROFISTEN KOIRIEN VÄLILEVYRAPPEUMAN VASTUSTAMINEN JALOSTUKSEN KEINOIN	38
6.1 Seulonta	38
6.1.1 Röntgenseulonta	38
6.1.1.1 Suomen Kennelliiton seulontatutkimukset	39

6.1.2 Geenitestaus	40
6.1.3 Seulontamenetelmien vertailu	41
6.2 Jalostuksen keinot.....	43
6.2.1 Jalostus yleisesti.....	43
6.2.2 Jalostussuositukset tulevaisuudessa	44
7 POHDINTA.....	46
8 LÄHDELUETTELO	51

TERMIT JA LYHENTEET:

CDDY	Laboratorioiden käyttämä lyhenne 12 <i>FGF4</i> -retrogeenistä.
CDPA	Laboratorioiden käyttämä lyhenne 18 <i>FGF4</i> -retrogeenistä.
CDVR	Röntgenkuvantamisella havaittavien kalkkeutuneiden välilevyjen lukumäärä (calcified discs visible on radiograph).
Dorsaali	Selänpuoleinen
Fenotyyppi	Yksilön ilmiasu
Fiksoitunut rotu	Rotu, jossa tietyn geenialleelin esiintymisfrekvenssi on 100%, eli rodussa ei esiinny normaali-alleelia. Tässä tutkielmassa fiksoituneella rodulla viitataan 12 <i>FGF4</i> -retrogeenin esiintymiseen.
Genotyyppi	Yksilön perimätyyppi
Homotsygootti	Samanperintäinen, kaksi samaa alleelia samasta geenistä, esim. CDDY/CDDY.
Heterotsygootti	Eriperintäinen, kaksi eri alleelia samasta geenistä, esim. CDDY/N.
Kaudaali	Hännänpuoleinen
Kraniaali	Kallonpuoleinen
Kondrodysplasia	<i>FGF4</i> -retrogeenin insertio kromosomissa 18 (18 <i>FGF4</i> -retrogeeni), joka aiheuttaa koirille voimakasta lyhytraajaisuutta.

Kondrodystrofia	<i>FGF4</i> -retrogeenin insertio kromosomissa 12 (<i>12FGF4</i> -retrogeeni), joka aiheuttaa koirille välilevyjen ennenaikaista rappeutumista ja lievää lyhytraajaisuutta.
Sagittaalitaso	Taso, joka jakaa elimistön oikeaan ja vasempaan puoliskoon.
Transversaalitaso	Taso, joka jakaa elimistön pään- ja hännänpuoleisiin puoliskoihin.
Ventraali	Vatsanpuoleinen
Villityyppinen	Ei-mutatoitunut geenimuoto eli luonnollisen ilmiäsun aiheuttava genotyyppi, esim. kondrodystrofian suhteen N/N.

1 JOHDANTO

Tämä liseniaatintutkielma on kirjallisuuskatsaus koirien varhaisella iällä esiintyvistä välilevyrappeumasta eli kondrodystrofisten koirien välilevyrappeumasta. Välilevyjen rappeutumista esiintyy koirilla normaalina ikääntymisen tuomana muutoksena, mutta kondrodystrofisilla koirilla välilevyjen rappeutuminen alkaa ennenaikaisesti jo muutaman kuukauden iässä (Hansen 1952). Varhaisen välilevyrappeuman taustalta on löydetty *FGF4*-retrogeenin insertio kromosomissa 12 (*12FGF4*-retrogeeni) (Brown ym. 2017). Tätä retrogeeni-insertiota ja sen aiheuttamaa fenotyyppiä eli ilmiä, jossa koiralla on rappeutuneet välilevyt ja lyhyehköt raajat, kutsutaan kondrodystrofiaksi (Brown ym. 2017). Välilevyjen rappeutuminen altistaa koiria välilevysairauden eli välilevytyrän kehittymiselle (Hansen 1952, Jensen ym. 2008). Välilevysairaus on merkittävä terveysongelma sen ollessa yleisin akuuttien halvausoireiden aiheuttaja koirilla (Rossi ym. 2020).

Kirjallisuuskatsauksen alussa kuvataan terveen välilevyn normaali rakenne, jotta voidaan ymmärtää rappeuman aiheuttamat muutokset välilevyissä ja niiden toiminnassa. Tutkielmassa avataan välilevyrappeumassa havaittavia histologisia ja makroskooppisia muutoksia, ja kuinka ne vaikuttavat välilevyn toimintaan. Työssä esitetään ajankohtainen tutkimustieto sairauden taustalla vaikuttavan genetiikan osalta ja käydään kootusti läpi eri diagnostisten kuvantamismenetelmien soveltuvuutta välilevyrappeumamuutosten havaitsemisessa. Lisäksi tutkielmassa perehdytetään lukijaa seulonnan ja jalostuksen merkityksestä välilevyrappeuman ja välilevysairauden vastustamisessa.

Välilevyrappeuman varhaisella diagnosoimisella ja seulontamenetelmiin perustuvilla jalostusvalinnoilla on merkittävä rooli välilevysairauden vastustamisessa. Varhaista välilevyrappeumaa on seulottu jo useiden vuosikymmenien ajan välilevykalkkeutumien röntgenkuvantamistutkimuksella (Lappalainen ym. 2014), ja äskettäin löydetyn geneettisen alttiuden myötä myös sairauden geenitestaus on mahdollistunut (Brown ym. 2017). Geneettisen taustan löytymisen myötä aiheesta on lähivuosina julkaistu uusia tutkimuksia. Kirjallisuudessa on esiintynyt osaltaan ristiriitaista tietoa välilevykalkkeutumien röntgenkuvantamisen ja *12FGF4*-retrogeenin geenitestauksen toimivuudesta välilevyrappeuman seulontamenetelminä (Rohdin ym. 2010, Bruun ym. 2020) ja toisaalta myös

uusien kuvantamismenetelmien soveltuvuutta välilevyrappeuman seulontaan on tutkittu (Rosenblatt ym. 2018, Formoso ym. 2023). Työn tavoitteena on lisätä tietoisuutta varhaisesta välilevyrappeumasta ja sen roolista välilevysairauden taustalla, sekä selkeyttää erityisesti välilevyrappeuman seulontamenetelmiin liittyviä kysymyksiä.

Koirilla tunnetaan myös toinen, kromosomissa 18 esiintyvä *FGF4*-retrogeenin insertio (18*FGF4*-retrogeeni), joka aiheuttaa koirille voimakkaamman lyhytraajaisuuden eli kondrodysplasian (Parker ym. 2009). Ajankohtaisen tutkimustiedon myötä kondrodystrofian ja kondrodysplasian erilliset vaikutukset koirien ilmiasuun ovat selkeytyneet, ja aikaisemmin näiden termien käyttö on ollut osin päällekkäistä. Työn tavoitteena on myös selkeyttää tätä välilevyrappeuman ympärillä esiintyvää termistöä.

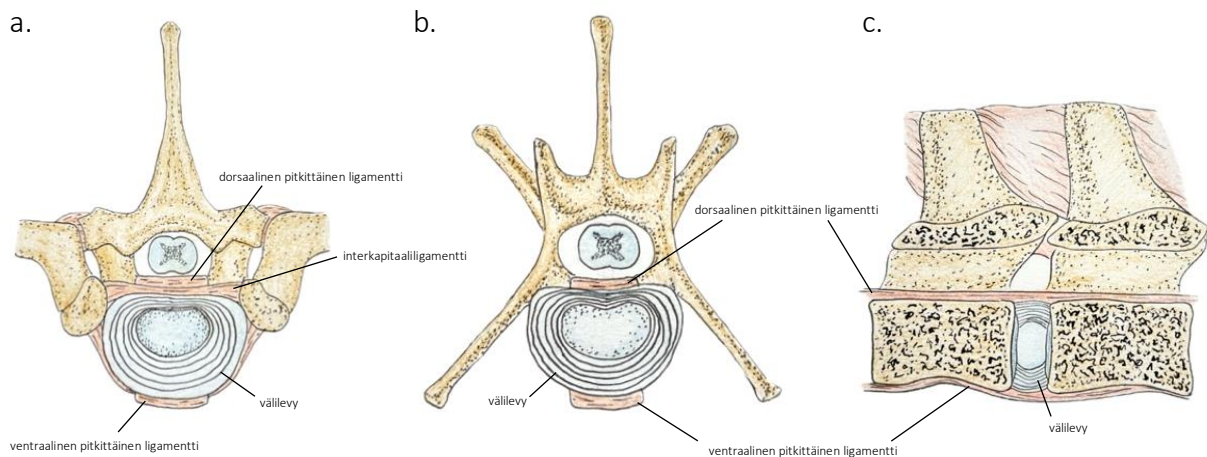
Tutkielma tarjoaa suomenkielisen, ajankohtaisen ja syventävän katsauksen aiheeseen, josta hyötyvät sekä eläinlääketieteen ammattilaiset, jalostus- ja kasvatustyön parissa toimivat henkilöt kuin myös koirien omistajat. Tämän kirjallisuuskatsauksen avulla voidaan valita soveltuvimpia jalostusvalinnan työkaluja kondrodystrofialle alttiille roduille, joiden avulla välilevyrappeumaa ja -sairautta voidaan parhaiten vastustaa.

2 VÄLILEVYN ANATOMIA JA FYSIOLOGIA

2.1 Selkärangan anatomia

Selkärangan nikamat jaetaan anatomisen sijaintinsa mukaan viiteen eri ryhmään, joita ovat kaulanikamat (*vertebrae cervicales*), rintanikamat (*vertebrae thoracicae*), lannenikamat (*vertebrae lumbales*), ristiniikamat (*vertebrae sacrales*) sekä häntänikamat (*vertebrae caudales*) (König ja Liebich 2020). Nikamien määrä vaihtelee eläinlajien välillä. Koiran selkäranka koostuu seitsemästä kaulanikamasta (C1-7), 13:sta rintanikamasta (T1-13), seitsemästä lannenikamasta (L1-7), kolmesta ristiniikamasta (S1-3) ja vaihtelevasta määrästä häntänikamia. Ristiniikamat fuusioituvat kaikilla eläinlajeilla yhtenäiseksi ristiluuksi (*os sacrum*). Kahden peräkkäisen nikaman rungon välillä sijaitsee nikamavälilevy (*discus intervertebralis*, intervertebral disc, IVD) (kuva 1) (König ja Liebich 2020). Poikkeuksena on ensimmäisen ja toisen kaulanikaman välinen artikulaatio (*articulatio atlantoaxialis*), jonka välillä ei ole nikamavälilevyä (Dyce ym. 2010). Myöskään fuusioituneiden ristiniikamien välissä ei ole nikamavälilevyä. Koiralla on normaalisti 26 ristiluuta edeltävää nikamavälilevyä ja ne kattavat n. 16% koko selkärangan pituudesta (Dyce ym. 2010, Hansen 1952). Nikamavälilevyjen lisäksi pitkittäis- ja poikittaissuuntaisilla ligamenteilla on tärkeä rooli toimivan selkärangan kokonaisuudessa (Dyce ym. 2010). Dorsaalinen pitkittäinen ligamentti sijaitsee selkäydinkanavan ventraalipuolella ja ulottuu toisesta kaulanikamasta ristiluuhun asti. Ventraalinen pitkittäinen ligamentti ulottuu rintarangan keskiosasta ristiluuhun asti, ja sijaitsee nikamien ventraalipuolella. Nämä pitkittäiset ligamentit levenevät jokaisen välilevyn kohdalla ylittäessään ne ja näillä kohdin fuusioituvat välilevyjen kanssa (Dyce ym. 2010). Rintarangan T1-T2 nikamavälin ja T9-T10 nikamavälin välisellä alueella sijaitsevat interkapitaaliligamentit, jotka kiinnittävät kylkiluiden päät kiinni toisiinsa. Interkapitaaliligamentit sijaitsevat pitkittäisen dorsaalisen ligamentin alapuolella (Dyce ym. 2010).

Nikamavälilevyt ovat välttämätön rakenne muuten jäykälle selkärangalle, ja ne mahdollistavat selkärangan joustavuuden ja liikkuvuuden (Cortes ja Elliot 2014, König ja Liebich 2020). Selkärankaan kohdistuu selkärangan akselin suuntaista puristavaa kuormitusta sekä taivutuksen ja väännön aiheuttamaa venyttävää kuormitusta (katsauksessa Bergknut ym. 2013a, Cortes ja Elliot 2014). Nikamavälilevyn biomekaaninen tehtävä on siirtää ja vaimentaa



Kuva 1. Välilevyn anatominen sijainti. a) Rintanikama ja välilevy kraniaalisuunnasta kuvattuna. b) Lannenikama ja välilevy kaudaalisuunnasta kuvattuna. c) Välilevyn sijainti nikamien välissä selkärangan pitkittäisleikkauksessa kuvattuna.

näitä rankaan kohdistuvia voimia, ja lisätä liikkuvuuden lisäksi myös vakautta selkärangalle (katsauksessa Bergknut ym. 2013a, Cortes ja Elliot 2014). Välilevy koostuu kolmesta eri rakenteesta, joilla on kaikilla tärkeä rooli välilevyn biomekaniikassa. Välilevyssä on hyytelömäinen ydin (*nucleus pulposus*), ydintä ympäröivä sidekudoksinen syykehä (*annulus fibrosus*) ja rustoiset päätelevyt (Hansen 1952, Cortes ja Elliot 2014). Osassa kirjallisuudessa eritellään myös neljäs rakenne, transitiovyöhyke, joka on syykehän ja ytimen välissä oleva syykehää rustoisempi rakenne (katsauksessa Bergknut ym. 2013a).

2.2 Välilevyn ydin

Välilevyn ydin on hyytelömäinen, läpikuultava, pavunmuotoinen rakenne, jonka normaali vesipitoisuus on yli 80% (katsauksessa Bergknut ym. 2013a, Hansen 1952). Ydinosa koostuu rykelmittäin esiintyvistä notokordaalisisistä soluista eli alkion selkäjänteen solulinjasta peräisin olevista soluista (Braund ym. 1975, katsauksessa Bergknut ym. 2013a, Cortes ja Elliot 2014). Näillä suurilla selkäjänneperäisillä soluilla on vaahtomainen, solunesterakkuloita sisältävä solulima (Hunter ym. 2003, Shapiro ja Risbud 2014). Notokordaaliset solut tuottavat ytimen runsaasti proteoglykaaneja ja tyypin II -kollageenia sisältävän soluväliaineen (Hunter ym. 2003, Cappello ym. 2006, Murphy ym. 2019). Vesipitoisuus saa aikaan välilevyn sisälle korkean hydrostaattisen paineen (katsauksessa Bergknut ym. 2013a). Välilevyn ydin absorboi ja siirtää

selkärankaan kohdistuvia voimia syykehälle ja päätelevyille (Hansen 1952, katsauksessa Bergknut ym. 2013a).

2.3 Syykehä

Välilevyn ydintä ympäröi tiheä rengasmainen syykehä, joka koostuu useista syyruston muodostamista lamelleista (kuva 2) (Hansen 1952, Cortes ja Elliot 2014). Lamellit kiertävät ydintä rengasmaisesti ja yksittäinen lamellikerros koostuu järjestäytyneistä tyypin I - kollageenisäikeiden kimpuista (Cortes ja Elliot 2014). Kollageenisyyt ovat asettuneet lamelleissa n. 60° asteen kulmaan selkärangan akseliin nähden, ja joka toisessa lamellikerroksessa syyt ovat suuntautuneet vastakkaiseen suuntaan (Cortes ja Elliot 2014). Tämä lamellien järjestäytynyt rakenne mahdollistaa syykehän vetolujuuden. Syykehä toimii tukirakenteena estäen geelimäistä ydintä repeytymästä kuormituksen ja paineen vaikutuksesta (katsauksessa Bergknut ym. 2013a, Cortes ja Elliot 2014).

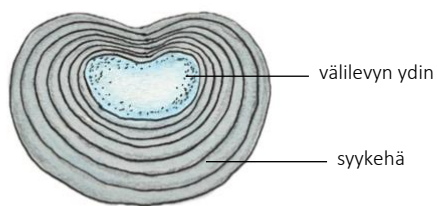
Syykehän solut ovat pääosin fibrosyyttejä ja rakenteessa esiintyy kollageenin lisäksi myös elastiinisia syitä, jotka auttavat rakennetta palautumaan ennalleen kuormituksen jälkeen (Cortes ja Elliot 2014). Myös syykehässä on proteoglykaaneja, sitoutuneena kollageeniin, ja terveen syykehän vesipitoisuus on n. 60% (katsauksessa Bergknut ym. 2013a). Lähempänä ydintä syykehän rakenne muuttuu rustoisemmaksi ja sisältää enemmän tyypin II -kollageenia. Tällä vyöhykkeellä ei ole lamellirakennetta ja solut ovat enimmäkseen kondrosyytin kaltaisia soluja fibrosyyttien lisäksi. Tämä transiiovyöhykkeeksi kutsuttu rakenne yhdistää ytimen ja syykehän toisiinsa (katsauksessa Bergknut ym. 2013a). Syykehä on ventraalisesti (vatsanpuolelta) n. 2-3 kertaa paksumpi kuin dorsaalisesti (selänpuolelta), ja välilevyn ydin sijoittuu välilevyn sisälle hieman dorsaalisesti (Hansen 1952). Syykehän sisempi osa yhdistyy syiden avulla rustoisein päätelevyihin. Ulommat syykehän osat kiinnittävät välilevvyä viereisiin nikamiin (katsauksessa Bergknut ym. 2013a).

2.4 Päätelevyt

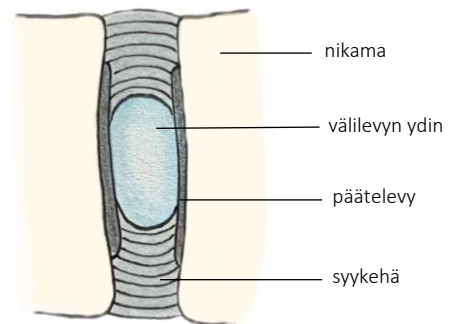
Välilevyn kraniaalisella (kallonpuoleisella) ja kaudaalaisella (hännänpuoleisella) reunalla sijaitsevat rustoiset päätelevyt (Hansen 1952). Päätelevyillä on tärkeä rooli välilevyn toiminnassa, sillä ne varmistavat välilevyn ravinteidensaannin (katsauksessa Bergknut ym.

2013a). Päätelevyt ovat puoliläpäiseviä, jonka ansiosta pienemmät molekyylit, kuten happi ja glukoosi, pääsevät välilevyn soluihin diffuusiolla ja osmoosilla päätelevyjen kautta. Suuret molekyylit, kuten albumiini ja entsyymit, pääsevät välilevyn mekaanisen liikkeen aikaansaaman pumppausmekanismin avulla, joka saa nesteen kiertämään välilevyn ja sieltä ulos (katsauksessa Bergknut ym. 2013a). Syykehän ulkokerroksessa on rajallinen määrä verisuonitusta, joka ei ylety syykehän sisempiin kerroksiin ja välilevyn ytimeen. Osa ravinteista pääsee kuitenkin välilevyn myös syykehän verisuonituksen kautta (katsauksessa Bergknut ym. 2013a).

a.



b.



Kuva 2. Välilevyn anatomiaa. a) Välilevy kranaali-/kaudaalisuunnasta kuvattuna. b) Välilevy selkärangan pitkittäisleikkauksessa kuvattuna.

3 KONDRDYSTROFISTEN KOIRIEN VÄLILEVYRAPPEUMAN TAUSTA

Tässä katsauksen osuudessa käydään läpi välilevyrappeuman taustaa sekä patofysiologiaa, eli millaisia muutoksia rappeutuneissa välilevyissä havaitaan histopatologisesti sekä makroskooppisesti ja miten nämä muutokset kehittyvät nikamavälilevyssä. Lisäksi tämä osio keskittyy kondrodystofisten koirien välilevyrappeuman geneettiseen taustaan ja muihin välilevyrappeumaan ja -sairauteen vaikuttaviin tekijöihin.

3.1 Yleistä välilevyrappeuman taustaa

Lyhytraajaisten koirien alttius välilevyjen varhaiselle rappeutumiselle on tunnistettu jo vuosikymmenien ajan (Hansen 1952). Vuonna 2017 varhaisella iällä esiintyvän välilevyrappeuman taustalta löydettiin *FGF4*-retrogeenin insertio kromosomissa 12 (Brown ym. 2017). Retrogeenin insertio tarkoittaa geenimuunnosta, jossa käänteiskopioitu RNA-peräinen geenialue on liitetty takaisin genomiin (katsauksessa Dickinson ja Bannasch 2020). *12FGF4*-retrogeenin insertion aikaansaamaa fenotyyppiä, jossa koiralla on sekä lyhyehköet raajat, että rappeutuneet välilevyt, kutsutaan kondrodystrofiaksi (Brown ym. 2017). Koirilla tunnetaan myös toinen *FGF4*-retrogeenin insertio, joka sijaitsee kromosomissa 18 (Parker ym. 2009). Kyseinen retrogeeni-insertio aiheuttaa usealle koiraroduille selkeästi lyhytraajaisemman ilmiasun eli kondrodysplasian (Parker ym. 2009, Bannasch ym. 2022). Usealla kondrodystrofialle alttiilla koirarodulla esiintyy myös kondrodysplasiaa (Batcher ym. 2019). Tässä tutkielmassa käytetään lyhenteitä *12FGF4-* ja *18FGF4*-retrogeeni.

Kondrodystrofisille koirille tyypillisestä välilevyrappeumasta voidaan käyttää myös termiä varhainen tai ennenaikainen välilevyrappeuma. Näillä roduilla rappeumamuutoksia voidaan havaita jo vastasyntyneellä koiralla ja rappeutuminen on hyvin kiihtynyt prosessi verrattuna ei-kondrodystrofisiin koiriin (Hansen 1952, Hansen ym. 2017). Välilevyt ovat useimmiten kauttaaltaan rappeutuneet jo vuoden ikäisellä kondrodystrofisella koiralla (Hansen 1952). Välilevyjen varhaisen rappeutumisen myötä välilevyt usein kalkkeutuvat (Hansen 1952). Kondrodystrofisilla koirilla välilevysairauden kliinisen oirekuvan aiheuttaa välilevyn tyräytyminen selkäydinkanavaan, jolloin välilevyn syykehä repeytyy rappeuman seurauksena ja kalkkeutunut välilevyn ydin purkautuu selkäydinkanavaan aiheuttaen eri asteisia neurologisia

oireita (Hansen 1952). Kondrodystrofisten koirien välilevyrappeumaan ja välilevysairauteen viitataan myös Hansenin alkuperäistutkimuksen mukaan termillä Hansen tyyppin 1 -sairaus (Hansen 1952, Fenn ym. 2020).

Ei-kondrodystrofisilla koirilla välilevyjen rappeutumista esiintyy vanhemmalla iällä ja vain osa välilevyistä rappeutuu (Hansen 1952, Hansen ym. 2017). Ei-kondrodystrofisilla koirilla esiintyvien välilevyrappeumamuutosten on ajateltu olevan ikääntymiseen liittyvä prosessi eikä niinkään degeneratiivinen sairaus, ja rappeumamuutokset esiintyvät tyyppillisesti yli viiden vuoden iässä ja vain yksittäisissä välilevyissä (Hansen 1952). Uusimpien tutkimusten mukaan rappeumamuutosten on todettu olevan histologisesti samanlaisia, kuin kondrodystrofisten koirien välilevyrappeumassa (Kranenburg ym. 2013, Hansen ym. 2017). Välilevyjen kalkkeutuminen on harvinaisempaa ei-kondrodystrofisilla koirilla, mutta sitä havaitaan joissain määrin (Batcher ym. 2019). Tästä välilevyrappeuman ja -sairauden tyyppistä käytetään myös termiä Hansen tyyppi 2 (Fenn ym. 2020).

Kondrodystrofian määrittely aiheuttaa hämmennystä kirjallisuudessa ja rotujen sijoittuminen kondrodystrofiseen ja ei-kondrodystrofiseen kategoriaan on osaltaan epäselvää (Murphy ym. 2019). Ennen geneettisen taustan selviämistä rotujen määrittely kondrodystrofiseksi on tehty tyyppillisesti koiran lyhytraajaisen ilmiäsen ja välilevytyrän alttiuden mukaan. Brown ym. (2019) tutkimuksen jälkeen kondrodystrofisia rotuja on voitu määrittää *12FGF4*-retrogeenin insertioon esiintymisen suhteen. Tämä on myös mahdollistanut pidempiraajaisten kondrodystrofialle alttiiden rotujen tunnistamisen, jotka eivät välttämättä sovi perinteiseen kondrodystrofian lyhytraajaiseen määritelmään. Tässä tutkielmassa kondrodystrofia-termillä viitataan koiriin, joilla on *12FGF4*-retrogeeni ja käytetään termejä ”kondrodystrofisen koira” tai ”rotu, jossa esiintyy kondrodystrofiaa”.

3.2 Patofysiologia

3.2.1 Histopatologiset ja makroskooppiset muutokset

Välilevyn rappeumamuutoksia voidaan analysoida histologisesti eli mikroskoopin avulla kudoksetä sekä makroskooppisesti eli kudoksessa silmämääräisesti havaittavien muutosten avulla (Thompson ym. 1990, Bergknut ym. 2011, Bergknut ym. 2013b) .

Välilevyrappeumassa keskeisimmässä osassa sairauden syntyä on välilevyn ytimen notokordaalisten solujen korvautuminen kondrosyyttien eli rustosolujen kaltaisilla soluilla (Hansen 1952, Cappello ym. 2006, Bergknut ym. 2013b, Hansen ym. 2017, Murphy ym. 2019). Tätä kutsutaan kondroidiksi metaplasiaksi (Hansen ym. 2017). Kondrodystrofisilla koirilla notokordaalisten solujen on havaittu korvautuvan lähes kokonaan kondrosyytin kaltaisilla soluilla (Cappello ym. 2006). Molekulaariset mekanismit sairauden taustalla eivät ole vielä selvillä (Murphy ym. 2019). Tulevaisuudessa tarvitaan lisää tutkimusta välilevyn notokordaalisisista soluista, ja siitä, mikä saa aikaan niiden muutoksen kondrosyyttien kaltaisiin soluihin (Murphy ym. 2019). On epäilty, että kondrosyytit siirtyisivät välilevyn ytimeen sitä ympäröivältä transitiovyöhykkeeltä (katsauksessa Bergknut ym. 2013a).

Ytimen normaalien notokordaalisten solujen väheneminen johtaa niiden tuottamien proteoglykaanien vähenemiseen, ja tästä johtuen välilevyn ytimen nestepitoisuus laskee (katsauksessa Bergknut ym. 2013a, Cappello ym. 2006). Samalla myös välilevyn kollageenipitoisuus kasvaa, sitä tuottavien kondrosyyttien kaltaisten solujen lisääntyessä välilevyn ytimessä (katsauksessa Bergknut ym. 2013a). Normaalisti kiiltävä, läpikuultavan harmaa ja geelimäinen välilevyn ydin muuttuu rappeutumisen myötä sameaksi, valko-harmaaksi tai kellertävän vihreän-ruskeaksi jäykäksi materiaaliksi (Hansen 1952). Lisäksi ytimessä voidaan havaita halkeamia (katsauksessa Bergknut ym. 2013a). Syykehässä lamellirakenne muuttuu epäjärjestäytyneeksi ja lamellit voivat irrota toisistaan (katsauksessa Smolders ym. 2013). Myös syykehässä tapahtuu kondroidia metaplasiaa ja nämä syykehän muutokset ovat yleensä paikallisia ja sijaitsevat välilevyssä dorsaalisesti. Myös rappeutuneella syykehän alueella voidaan havaita halkeamia tai repeytymistä (katsauksessa Smolders ym. 2013). Rappeuman edetessä voidaan havaita nikamien välisen välilevytilan kaventumista rappeutuneen välilevyn vesipitoisuuden laskiessa (katsauksessa Bergknut ym. 2013a). Rustoiset päätelevyt voivat muuttua paksummiksi ja epäsäännöllisiksi, ja ne voivat rikkoutua (katsauksessa Bergknut ym. 2013a). Lisäksi välilevyä ympäröivissä rakenteissa voidaan havaita muutoksia, kuten nikamien runkojen välisille pinnoille syntyvää luupiikkimuodostusta (Thompson ym. 1990). Välilevyjen toiminnan heikkeneminen voi johtaa myös fasettinivelien normaalia suurempaan kuormitukseen ja sekundaarisiin nivelrikkomuutoksiin (katsauksessa Bergknut ym. 2013b).

Varhaisessa välilevyrappeumassa välilevyn ytimen muutokset havaitaan jo n. 3-4 kuukauden ikäisillä yksilöillä (Hansen 1952). Novascotiannoutajille tehdyssä tutkimuksessa välilevyrappeumamuutoksia havaittiin jo 10 viikon ikäisellä koiralla (Murphy ym. 2019). Rappeutumisen eteneminen on hyvin nopeaa ja Hansenin (1952) tutkimuksessa rappeumamuutoksia havaittiin vuoden ikäisellä kondrodystrofisella koiralla jo 75%:ssa kaularangan välilevyistä, 100%:ssa rintarangan välilevyistä ja 93,8%:ssa lannerangan välilevyistä. Hansenin (1952) tutkimuksessa n. 5 vuoden iässä rappeutumamuutokset havaittiin kondrodystrofisen koiran välilevyissä kauttaaltaan.

Välilevyn histologisessa tutkimuksessa kudokset arvioidaan ytimen notokordaalisten solujen esiintyvyyttä ja niiden korvautumista kondrosyytinkaltaisilla soluilla, eli kondroidin metaplasian esiintymistä (Bergknut ym. 2013b). Tutkimuksessa arvioidaan myös syykehän kondrosyyttien määrää. Erilaisten kudovärjäyksien avulla voidaan arvioida ytimen soluväliaineen vähentyneitä proteoglykaanipitoisuutta ja lisääntyneitä kollageenipitoisuutta, jota esiintyy välilevyn rappeutuessa. Lisäksi arvioidaan välilevyn ja ympäröivien kudosten rakenteellisia muutoksia kuten repeytymiä ja uudislumuodostusta (Bergknut ym. 2013b).

Ihmisillä välilevyrappeuman makroskooppisten muutosten luokittelussa käytetään Thompsonin luomaa asteikkoa (taulukko 1), jossa rappeumamuutokset saavat arvon väliltä I - V muutosten vakavuuden mukaan (Thompson ym. 1990). Terve välilevy saa arvon I ja vakavasti rappeutunut välilevy arvon V. Välilevyn morfologiaa eli rakenteen muutoksia arvioidaan keskeltä sagittaalisesti leikatusta välilevystä (Thompson ym. 1990). Luokittelu on validoitu ja otettu käyttöön myös eläinlääketieteessä (Bergknut ym. 2011). Asteikko ei ota kantaa välilevyn tyräytymiseen, jonka ajatellaan olevan välilevyrappeuman seuraus (katsauksessa Bergknut ym. 2013a).

Taulukko 1. Suomennettu Thompsonin määrittelemien makroskooppisten välilevyrappeumamuutosten asteikko I-V (Thompson ym. 1990)

Arvo	Välilevyn ydin	Syykehä	Päätelevyt	Nikamien rungot
I	Pullottava, geelimäinen	Sidekudoslamellit erottuvat selkeästi toisistaan	Lasimaiset ja tasaisen paksuiset	Nikamien reunat ovat pyöreähköt
II	Valkeaa sidekudoksista kudosta reunoilla	Musiinista / limaista materiaalia lamellien välissä	Epätasainen paksuus	Nikamien reunat ovat terävävöityneet
III	Kiinteää sidekudosta	Laajaa musiinista tiivistymää, ytimen ja syykehän välinen raja on hävinnyt	Paikallisia puutteita rustossa	Varhaista luupiikkimuodostusta reunoilla
IV	Halkeamia yhdensuuntaisesti päätelevyyn nähden	Paikallisia repeämiä	Rustonalaisesta luusta ulottuvaa syyrustoa, epätasaisuutta ja paikallista skleroosia (luun kovettumista)	Alle 2mm luupiikkejä
V	Halkeamat ulottuvat välilevyn ytimestä syykehän läpi		Diffuusi (koko alueen kattava) skleroosi	Yli 2mm luupiikkejä

3.2.2 Biomekaaniset muutokset

Ytimen solujen ja soluväliaineen muutokset johtavat välilevyn joustavuuden vähenemiseen ja välilevyn hydraulisten ominaisuuksien menettämiseen (katsauksessa Bergknut ym. 2013a). Kun välilevyn ydin menettää vesipitoisuutensa ja muuttuu kiinteämmäksi, sen sisäinen paine ja kyky toimia iskunvaimentimena heikkenevät (katsauksessa Bergknut ym. 2013a). Tämän seurauksena syykehään kohdistuu enemmän painetta ja lisääntynyt kuormitus voi johtaa lopulta rakenteen vaurioitumiseen. Rappeutuneen välilevyn muuttunut rakenne johtaa siihen kohdistuvien voimien epätasaiseen suuntautumiseen, jolloin kuormitus voi helpommin aiheuttaa repeytymiä myös päätelevyihin. Välilevyn muuttunut rakenne heikentää myös välilevyn pumppausmekanismia, joka on osa välilevyn normaalia ravinteiden diffuusiota ja ravinteidensaantia. Tämä vaikuttaa heikentävästi solujen terveyteen ja uuden terveen soluväliaineen synteisiin välilevyssä (katsauksessa Bergknut ym. 2013a).

Välilevyrappeuma on monimutkainen ja monitekijäinen tila, joka on yllä selitettyjen useiden välilevyssä tapahtuvien muutosten summa (katsauksessa Bergknut ym. 2013a). Solumuutokset yhdessä biomekaniikan muutosten kanssa johtavat lopulta tilaan, jossa rappeutuminen on

voimakkaampaa kuin uuden materiaalin synteesi. Välilevyn kohdistuu edelleen normaali määrä kuormitusta, jota äärimmilleen rappeutunut välilevy ei enää pysty vaimentamaan ja siirtämään eteenpäin. Lopulta syykehän vetolujuus ei enää kestä kuormitusta, ja syykehä voi repeytyä (Bergknut ym. 2013b). Syykehä on dorsaalisesti 2-3 kertaa ohuempi kuin ventraalisesti ja se yleisimmin repeytyy dorsaalipuolelta (Bergknut ym. 2013b).

3.2.3 Välilevyn kalkkeutuminen

Kondrodystrofisten koirien välilevyrappeumalle on tyypillistä, että rappeutumisen edetessä välilevyt kalkkeutuvat (Hansen 1952, Stigen ym. 1991). Kalkkeutumisen ajatellaan olevan nekroottisen kudoksen dystrofista kalsifikaatiota eli solu- ja kudosaaurioon liittyvää kalkkeutumista (Hansen 1952). Kalkkeutumista havaitaan pääasiassa välilevyn ytimessä, ja ajoittain myös syykehässä (katsauksessa Smolders ym. 2013). Kalkkeutumia voidaan havaita jo ennen kuin ytimen solut ovat täysin korvautuneet kondrosyyttien kaltaisilla soluilla kondroidin metaplasian myötä (katsauksessa Smolders ym. 2013).

Mäyräkoirilla kalkkeutumien muodostumisen on havaittu olevan voimakkainta 6-18kk:n iässä, ja kalkkeutumien määrän on havaittu olevan korkeimmillaan n. 24kk-27kk:n iässä, jolloin noin 80%:lla tutkimukseen osallistuneista mäyräkoirista todettiin kalkkeutuneita välilevyjä (Jensen ja Arnberg 2001). Kyseisessä tutkimuksessa oli mukana 40 mäyräkoiraa, joiden välilevykalkkeutumien kehittymistä seurattiin tasaisin väliajoin suoritetuilla röntgenkuvantamistutkimuksilla. Ensimmäisen ryhmän 19 koira röntgenkuvattiin 6:n, 9:n, 12:n, 18:n ja 24:n kuukauden ikäisinä ja toisen ryhmän 21 koira 12:n, 18:n ja 24:n kuukauden ikäisinä. Lisäksi 12 koira olivat mukana jatkotutkimuksessa, jossa koirat röntgenkuvattiin vielä kolmen ja neljän vuoden iässä. Myös suomalaisessa 193:n mäyräkoiran tutkimuksessa havaittiin eniten kalkkeutuneita välilevyjä 24-48kk:n ikäisillä mäyräkoirilla (Lappalainen ym. 2014). Tutkimukseen osallistuneet mäyräkoirat olivat iältään 12-116 kk:n ikäisiä, ja ne jaettiin ikäluokkiin 12-24kk, 24-48kk ja yli 48kk (Lappalainen ym. 2014).

Välilevykalkkeutumien on huomattu vähenevän koiran ikääntyessä (Stigen 1996, Jensen ja Arnberg 2001, Jensen 2001, Lappalainen ym. 2014). Kalkkeutumien häviäminen tapahtuu usein kaikista voimakkaimmin kalkkeutuneissa välilevyissä ja niissä välilevyissä, joissa kalkkeutuma on

esiintynyt vähintään 6kk:n ajan (Jensen 2001). Kalkkeuman häviäminen välilevystä on tyypillisempää koirilla, joilla havaitaan yli neljä kalkkeutunutta välilevyä (Jensen 2001). Nämä seikat puoltavat kalkkeutumien katoamisen olevan osa rappeutumisen etenemisprosessia. Kalkkeutumien katoamisen taustalla on ajateltu olevan mahdollisesti oireeton välilevyn tyräytyminen ja repeytyneen syykehän aikaansaama tulehdusvaste, jolloin aktivoituneet fagosyytit hajottavat kalkkeutunutta materiaalia (Jensen 2001). Välilevyrappeuman yhteydessä välilevyssä tai välilevyn rakenteissa havaitaan pH:n laskua, joka voi myös aiheuttaa kalkkeutumien liukenemistä (katsauksessa Smolders ym. 2013). Välilevykalkkeumia esiintyy tyypillisimmin selkärangan liikkuvissa kohdissa, eli kaula-rintarangan ja rinta-lannerangan liitoskohdissa (Stigen ym. 1996, Rohdin ym. 2010, Bianchi ym. 2023).

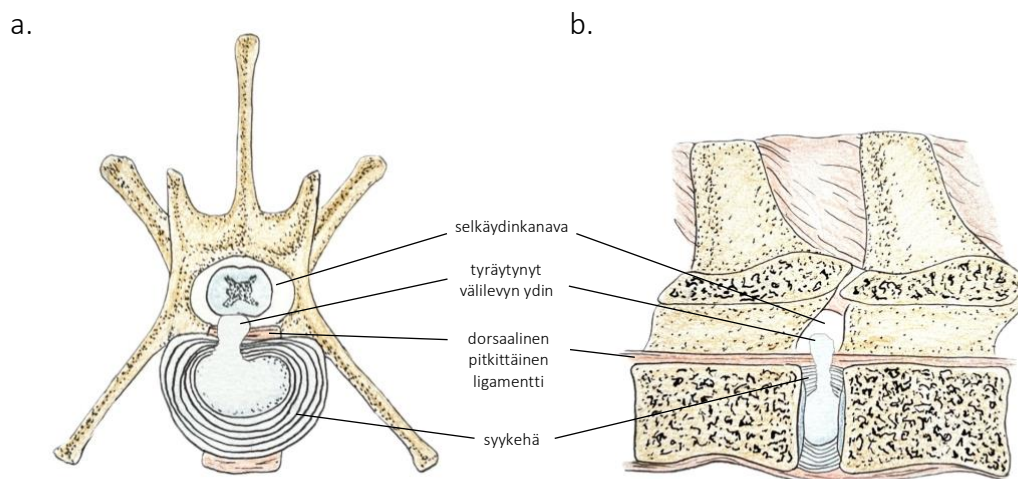
Välilevykalkkeutumien esiintyvyydestä mäyräkoirilla on saatavilla useita tutkimuksia (Stigen 1991, Stigen 1995, Stigen 1996, Lappalainen ym. 2001, Jensen ja Arnberg 2001, Lappalainen ym. 2014). Välilevykalkkeutumien katoamistaipumuksen vuoksi kuvantamisiän on havaittu vaikuttavan selvästi kalkkeutumien esiintymiseen, joka tulee ottaa huomioon tutkimusten tulosten analysoinnissa. Nuorilla 1-1,5 vuoden ikäisillä mäyräkoirilla havaittiin tutkimuksessa välilevykalkkeutumia 24,2%:lla koirista (Stigen 1991). Tutkimuksessa oli mukana 327 koiraa. Seurantatutkimuksessaan Stigen (1996) havaitsi kalkkeutumien esiintyvyyden nousseen 57,4%:n 5-6 vuoden ikäisillä mäyräkoirilla. Tässä tutkimuksessa oli mukana 115 koiraa ensimmäisestä tutkimuksesta. Vanhemmilla, 4.9-13.2 vuoden ikäisillä mäyräkoirilla kalkkeutumien esiintymisfrekvenssin havaittiin olevan 42,9 %. Tutkimuksessa oli mukana vain 21 mäyräkoiraa (Stigen 1995). Vuonna 2001 tehdyssä tutkimuksessa suomalaisilla kääpiömäyräkoirilla kalkkeutuneita välilevyjä havaittiin 75,9%:lla pitkäkarvaisista ja 86,7%:lla karkeakarvaisista mäyräkoirista (Lappalainen ym. 2001). Tutkimuksessa analysoitiin 79:n pitkäkarvaisen ja 45:n karkeakarvaisen mäyräkoiran röntgenkuvia, ja koirien keskimääräinen ikä oli neljä vuotta. Toisessa, vuonna 2014 tehdyssä suomalaisessa tutkimuksessa kalkkeutumia esiintyi yhteensä 77,2 %:lla tutkimuksen 193:sta mäyräkoirasta, joiden ikäjakauma oli 12-116 kk (Lappalainen ym. 2014). Näiden tutkimusten tuloksista voidaan päätellä kalkkeutumien esiintymisen olevan hyvin yleistä mäyräkoirilla.

Hansen (1952) havaitsi alkuperäistutkimuksessaan kalkkeutuneita välilevyjä pienissä määrin myös ei-kondrodystrofisilla koirilla, tosin tällöin tutkimuksessa analysoitujen koirien

kondrodystrofia-statusta ei ole voitu määrittää geenitestillä. Myös Batcher ym. (2019) havaitsivat tutkimuksessaan kuvantamisella havaittuja kalkkeutuneita välilevyjä tai tyräleikkauksen yhteydessä havaittua kalkkeutunutta välilevytyrämateriaalia esiintyvän pienellä määrää koiria, joilla ei esiintynyt *12FGF4*-retrogeeniä.

3.2.4 Välilevyn ekstruusio

Välilevyjen rappeutuminen ja kalkkeutuminen altistavat koiria välilevysairaudelle eli välilevytyrälle (Jensen ym. 2008, Lappalainen ym. 2014, Bruun ym. 2020). Kondrodystrofisten koirien välilevytyrä on tyypillisesti oireiltaan akuutti (katsauksessa Smolders ym. 2013). Tällöin rappeutunut dorsaalinen syykehä ja dorsaalinen pitkittäinen ligamentti repeävät kokonaan ja välilevyn usein kalkkeutunut ydin pääsee purkautumaan selkäydinkanavaan (kuva 3) (Hansen 1952). Tällaisesta välilevytyrästä käytetään termiä välilevyn ekstruusio (Fenn ym. 2020). Kondrodystrofisilla koirilla välilevytyrä esiintyy pääsääntöisesti rinta-lannerangan alueella (Hansen 1952, Rohdin ym. 2010, Kranenburg ym. 2013, Batcher ym. 2019).



Kuva 3. Välilevyn ekstruusiossa välilevyn ytimen (kalkkeutunut) materiaali purkautuu selkäydinkanavaan. a) Välilevyn ekstruusio nikaman kaudaalipuolelta kuvattuna. b) Välilevyn ekstruusio selkärangan pitkittäisleikkauksessa kuvattuna.

Tyypillisimmin välilevyn ekstruusio kehittyy T11-12, T12-T13 tai T13-L1 nikamaväliin (Rohdin ym. 2010, Stigen ym. 2019). Interkapitaaliligamentit tuovat lisätukea rintarangan kraniaalisemmalle alueelle (T1/T2 – T9/T10), ja kyseisellä alueella on havaittu esiintyvän vähemmän välilevytyriä (Hansen 1952). Kondrodystrofisilla roduilla noin 15% välilevytyristä esiintyy kaularangan alueella (Hansen 1952). Välilevyn ekstruutiota havaitaan myös ei-kondrodystrofisilla koirilla, mutta vähemmissä määrin verrattuna kondrodystrofisiin koiriin (Cherrone ym. 2004, Kranenburg ym. 2013, Batcher ym. 2019).

3.3 Genetiikka

3.3.1 FGF4-proteiinisygnalointi ja FGF4-retrogeenit

Retropositio on geenien duplikaatiomekanismi, jossa RNA-väliaine käänteiskopioidaan ja liitetään sattumanvaraisesti uuteen paikkaan genomissa (katsauksessa Dickinson ja Bannasch 2020). Yleensä nämä geenien ylimääräiset kopiot eli retrogeenit ovat inaktiivisia pseudogeenejä eli valegeenejä (katsauksessa Dickinson ja Bannasch 2020). Kuitenkin, kondrodystrofian ja kondrodysplasian taustalta löydetty FGF4-retrogeenit ovat aktiivisia geenikopioita (Parker ym. 2009, Brown ym. 2017). FGF4-retrogeenit ovat ensimmäiset ja tällä hetkellä ainoat retrogeenikopiot koirilla, joiden tiedetään olevan aktiivisia ja saavan aikaan myös fenotyypin muutoksen koirilla (katsauksessa Dickinson ja Bannasch 2020).

FGF4-geeni on kasvutekijägeeni, joka tuottaa FGF4 (fibroblasti kasvutekijä 4) -proteiinia (Ornitz ja Itoh 2015). FGF-perheeseen kuuluu yhteensä 18 proteiinia, jotka sitoutuvat kudoksissa neljään eri FGF-reseptoriin (Ornitz ja Itoh 2015). FGF4-proteiiniperheen proteiineilla (FGF4,5,6) on tärkeä rooli aikaisissa alkionkehityksen vaiheissa sekä organogeneesissä, eli alkion elinten aiheiden erilaistumisessa ja varhaisessa kehityksessä toimiviksi elimiksi ja solukoiksi (katsauksessa Dickinson ja Bannasch 2020). Alkionkehityksessä FGF4-proteiinin signaali on tärkeänä osana mm. raajasilmun kehityksessä (josta raajat kehittyvät) sekä somiittien eli alkujaokkeiden muodostuksessa (katsauksessa Dickinson ja Bannasch 2020). Välilevyn ydin kehittyy selkäjänteestä, mutta välilevyn muut osat ja nikamat kehittyvät somiiteista (Shapiro ja Risbud 2014).

Molekulaariset, fysiologiset ja patologiset yhteydet *12FGF4*-retrogeenin genotyypin (perimätyypin) ja fenotyypin välillä ovat vielä epäselviä (Murphy ym. 2019). Homotsygoottien eli kaksi *12FGF4*-retrogeenikopiota omaavien vastasyntyneiden pentujen välilevyissä on havaittu n. 20-kertainen FGF4-aktiivisuus verrattuna villityypisiin koiriin, eli koiriin joilla ei ole yhtään *12FGF4*-retrogeenikopiota (Brown ym. 2017). Alueella, jossa *FGF4*-retrogeeni sijaitsee kromosomissa 12, seitsemää kahdeksasta insertion ympärillä sijaitsevasta geenistä on havaittu ilmennettävän vastasyntyneen koiran nikamavälilevyssä ja nikaman rungossa (Brown ym. 2017). Brown ym. (2017) toteavat tämän insertiokohdan ympäristön olevan mahdollinen vaikuttava tekijä sille, että *12FGF4*-retrogeeni aiheuttaa muutoksia juuri välilevyissä.

3.3.2 *FGF4*-retrogeenin insertio kromosomissa 12

Kondrodystrofiaa aiheuttava *12FGF4*-retrogeeni löydettiin kun novascotiannoutajilla esiintyvää lyhytraajaisuutta verrattiin välilevysairaudesta alttiiden rotujen genomiin (Brown ym. 2017). Sama kromosomin locus oli löydetty jo aiemmin mäyräkoirilla välilevykalkkeutumisiin liittyvässä tutkimuksessa ja portugalilaisilla lyhytraajaisuuteen liittyvässä tutkimuksessa, mutta tarkempaa mutaatiota ei vielä tunnistettu (Mogenssen ym. 2011, Quignon ym. 2009).

Brown ym. (2017) tutkimuksen jälkeen *12FGF4*-retrogeenin roolia välilevyrappeuman ja välilevys sairauden taustalla on tutkittu lisää. Batcher ym. (2019) tutkivat mm. välilevys sairauden esiintymisiä ja *12FGF4*-retrogeenin yhteyttä välilevytyräpotilailta. Bianchi ym. (2023) tutkivat CT-kuvantamisella todettujen välilevykalkkeutumien ja *12FGF4*-retrogeenin yhteyttä novascotiannoutajilla ja Bruun ym. (2020) tutkivat röntgenkuvantamisella todettujen välilevykalkkeutumien ja *12FGF4*-retrogeenin yhteyttä mäyräkoirilla. Välilevyrappeuman histopatologisten muutosten ja koirien *12FGF4*-genotyypin yhteydestä on saatavilla vain yksi tutkimus (Murphy ym. 2019). Lisäksi magneettikuvantamisella havaituista välilevyrappeumamuutoksista suomalaisilla mäyräkoirilla on julkaistuna tutkimus, jossa genotyypitettiin myös tutkimukseen osallistuneet koirat (Reunanen ym. 2023).

Vuonna 2019 laajassa retrospektiivisessä yhdysvaltalais tutkimuksessa, jonka aineistona oli kirurgisia välilevytyräpotilaita, havaittiin aiemman tutkimustiedon mukaisesti *12FGF4*-retrogeenin olevan yhteydessä kondrodystrofiselle fenotyypille tyypillisiin piirteisiin: koirien pieneen kokoon (lyhytraajaisuuteen), välilevykalkkeutumien esiintymiseen, välilevyn

ekstruusion tyypilliseen sijaintiin rinta-lannerangassa sekä välilevysairauden varhaiseen sairastumisikään (Batcher ym 2019). Tutkimuksessa havaittiin rodusta riippuen *12FGF4*-retrogeenin kopion omaavilla yksilöillä olevan 5-15.1 kertainen riski sairastua välilevysairauteen, joista chihuahualla oli pienin ja monirotaisilla suurin riski (Batcher ym. 2019). Monirotaisilla koirilla assosiaatiotutkimuksessa ainoa tekijä, joka vaikutti välilevytyräleikkauksen esiintymiseen, oli *12FGF4*-retrogeenin insertio (Batcher ym. 2019). Tutkimus on yhdenmukainen Brown ym. (2017) havaintojen kanssa ja vahvistaa *12FGF4*-retrogeenin roolia lyhytraajaisten koirien välilevyrappeuman ja välilevysairauden taustalla.

Useassa tutkimuksessa on havaittu viitteitä *12FGF4*-retrogeenin dominoivasta eli vallitsevasta periytymistavasta suhteessa välilevyrappeumaan, eli välilevyjen kalkkeutumista ja välilevyn ekstruusiota havaitaan jo yhden retrogeenikopion omaavilla eli heterotsygooteilla koirilla (Brown ym. 2017, Batcher ym. 2019, Bruun ym. 2020, Bianchi ym. 2023). Tutkimuksessaan Batcher ym. (2019) eivät havainneet merkittävää eroa heterotsygoottien ja homotsygoottien koirien välillä välilevytyrän sairastumisiässä tai sairastumisriskissä.

Murphy ym. (2019) vertailivat tutkimuksessaan kahden *12FGF4*-retrogeenin suhteen homotsygootin ja kahden villityyppisen novascotiannoutajan välilevyjen morfologiaa toisiinsa. Tutkimuksessa kummallakin homotsygootilla koiralla havaittiin välilevyrappeumamuutoksia sekä histologisesti että makroskooppisesti. Homotsygootit koirat olivat nuoria, toinen 10 viikon ikäinen ja toinen 31 kuukauden ikäinen. Samassa tutkimuksessa villityyppisillä yksilöillä ei havaittu rappeumamuutoksia histologisesti eikä makroskooppisesti. Tutkimus todisti *12FGF4*-retrogeenin genotyypin ja välilevyrappeuman histopatologisten muutosten yhteyttä toisiinsa, joskin tutkimusaineisto oli hyvin pieni (Murphy ym. 2019). Heterotsygoottien eli yhden retrogeenikopion omaavien yksilöiden histopatologisista välilevyrappeumamuutoksista tarvittaisiin lisää tutkimustietoa, jotta retrogeenikopioiden määrän vaikutusta sairauden histopatologisiin muutoksiin voitaisiin tutkia lisää (Murphy ym. 2019). Myös homotsygoottien yksilöiden välilevyjen histopatologisten muutosten tutkiminen suuremmalla otannalla, ja useamman eri rodun yksilöistä, toisi tärkeää tietoa sairauden taustasta ja alleelimäärän vaikutuksesta sairaudenkuvaan.

Reunanen ym. (2023) tutkivat prospektiivisesti magneettikuvantamisella ja röntgenkuvantamisella suomalaisten kliinisesti terveiden mäyräkoirien välilevyrappeumamuutoksia, ja tutkimuksessa myös genotyyppitettiin tutkimukseen osallistuneet 21 mäyräkoiraa *12FGF4*-retrogeenin osalta. Tutkimukseen osallistuneiden koirien ikäjakauma oli 24-31 kuukautta, joten tulokset ovat myös verrattavissa välilevyrappeuman standardoituihin röntgenseulontatutkimuksiin. Tutkimuksessa kolme mäyräkoiraa olivat heterotsygootteja ja loput homotsygootteja *12FGF4*-retrogeenin suhteen. Heterotsygoottien yksilöiden röntgenkuissa ei todettu kalkkeutuneita välilevyjä ja magneettikuvauksen perusteella näiden koirien välilevyrappeumamuutokset olivat myös keskimäärin vähäisempiä kuin homotsygoottien yksilöiden. *12FGF4*-retrogeenin kopiomäärällä havaittiin tutkimuksessa lisäävä vaikutus välilevykalkkeutumien esiintymiseen, mutta on huomioitavaa, että tutkimuksessa oli mukana vain kolme heterotsygoottia koira.

12FGF4-retrogeenikopioiden määrän vaikutusta välilevyjen kalkkeutumien lukumäärään on tutkittu novascotiannoutajilla (Bianchi ym. 2023). Novascotiannoutajat ovat hyvä malli välilevyrappeuman tutkimiselle, sillä rodussa esiintyy *12FGF4*-retrogeenin suhteen sekä villityyppisiä, homotsygootteja että heterotsygootteja yksilöitä. Tutkimuksessa villityyppisillä koirilla (7kpl) ei havaittu ollenkaan kalkkeutumia, heterotsygooteilla yksilöillä (8kpl) havaittiin yhteensä 30 kalkkeutunutta välilevyä (mediaani 3,5) ja homotsygooteilla yksilöillä (7kpl) yhteensä 68 kalkkeutunutta välilevyä (mediaani 11) (Bianchi ym. 2023). Kyseisessä tutkimuksessa kalkkeutumien havaitseminen perustui CT-kuvantamiseen eli tietokonetomografiaan. Tutkimuksessa villityyppisten koirien iän keskiarvo oli 3.4 vuotta, heterotsygoottien 4.6 vuotta ja homotsygoottien 4.7 vuotta, mutta tutkimuksessa oli mukana yli seitsemän vuoden ikäisiäkin koiria (Bianchi ym. 2023). Tutkimus antoi viitteitä, että *12FGF4*-retrogeenin inserktion kopiomäärällä on lisäävää vaikutusta kalkkeutuneiden välilevyjen lukumäärään ainakin novascotiannoutajilla. Myös Batcher ym. (2019) tutkimuksessa on analysoitu välilevykalkkeutumien ja koirien *12FGF4*-genotyypin yhteyttä. Tutkimuksessa 423:lla koiralla oli saatavilla röntgenkuvantamistulos, joiden tuloksia analysoitiin. Analyysissä havaittiin yksi tai useampi kalkkeutunut välilevy 84,8 %:lla *12FGF4*-retrogeenin suhteen homotsygooteista koirista, 63,8 %:lla heterotsygooteista koirista ja 18,5 %:lla villityyppisistä koirista. Koirilla, joilla oli kaksi retrogeenikopiota, oli tutkimuksen mukaan 2,5-kertainen riski röntgenkuissa havaittavaan välilevyjen kalkkeutumiseen verrattuna koiriin, joilla oli yksi

retrogeenikopio (Batcher ym. 2019). Näissä välilevykalkkeutumiin liittyvissä analyyseissä tulee huomioida, etteivät tulokset ole täysin verrattavissa standardoituihin välilevykalkkeutumien kuvantamisprotokolliin. Batcher ym. (2019) tutkimuksessa oli mukana vain koiria, joilla oli kirurgisesti operoitu välilevytyrä, joka voi itsessään vaikuttaa välilevykalkkeutumien esiintymiseen (Jensen 2001). Lisäksi koirien ikäjakaumat tutkimuksissa eivät ole välilevykalkkeutumien röntgenkuvantamisprotokollan mukaisia, jossa on asetettuna koirille suositellut ikäraajat (24-42kk) kalkkeutumien katoamistaipumuksen vuoksi (Lappalainen ym. 2014). Lisäksi Bianchi ym. (2023) tutkimuksessa oli mukana myös vanhempia koiria, jonka osalta rappeumamuutoksia ei voida täysin varmasti todeta ainoastaan varhaiseen välilevyrappeumaan liittyviksi muutoksiksi. Välilevyrappeuman seulontamenetelmissä selkäranka myös kuvataan yleensä kattavammin kuin välilevytyräpotilailla, joka voi myös vääristää tuloksia (Lappalainen ym. 2001 ja Rosenblatt 2014).

3.3.2.1 12FGF4-retrogeenin esiintyvyyshärsäjä eri koiraroduilla

12FGF4-retrogeenin insertion tunnistamisen jälkeen geenitestauksella on pystytty tutkimaan välilevyrappeuman esiintyvyyttä eri koiraroduilla. Laajassa yhdysvaltalaisstudiumuksessa 75:n koirarodun genotyyppityksessä selvisi, että 12FGF4-retrogeenin insertiota havaittiin 40:llä eri koirarodulla (Batcher ym. 2019). Geenistä puhutaan ”fiksoituneena” silloin, jos jokaisella rodun yksilöllä on kyseisestä geenialleelistä kaksi kopiota, eli alleelin esiintymisfrekvenssi on rodussa 100% (Mäki ja Kempe 2023). Batcher ym. (2019) genotyyppityksen mukaan 12FGF4-retrogeenin suhteen fiksoituneita rotuja ovat mm. Cavalier King Charlesin spanieli ja beagle. 12FGF4-retrogeenin insertion esiintyvyys on usealla rodulla kuten mäyräkoirilla, ranskanbulldogilla ja useilla spanieliroduilla studiumuksen mukaan yli 90% (Batcher ym 2019). Hyvin suuret 12FGF4-retrogeenin frekvenssit havaittiin myös mm. basset houndilla, welsh corgi pembrokeilla ja cardiganeilla, dandiedinmontinterrierillä, kiinanpalatsikoirilla sekä skyenterrierillä (yli 60%) (Batcher ym. 2019). Studiumuksessa genotyyppitetut koiramäärät vaihtelevat rodusta riippuen alle viidestä koirasta lähes 400:n koiraan (Batcher ym. 2019). Analyysi antaa tietoa rodusta, joilla sairausgeeniä voi esiintyä, mutta ei anna täysin varmaa tietoa sen alleelifrekvenssistä eli esiintyvyydestä kussakin rodussa. Geenimuunnoksen esiintyvyyttä ei voi luotettavasti arvioida, jos rodusta on geenitestattu vain muutamia koiria. Studium antaa kuitenkin luotettavan tiedon

siitä, että ainakin näissä tutkimuksen 40:ssä eri koirarodussa esiintyy *12FGF4*-retrogeenin insertiota.

Toisessa tutkimuksessa, jossa analysoitiin yli miljoonan koiran geenitestituloksia, kondrodystrofiaa aiheuttavan *12FGF4*-retrogeenin havaittiin olevan yleisin koirilla esiintyvä geenimuunnos (Donner ym. 2023). Tutkimuksessa havaittiin 89 koirarotua, joissa *12FGF4*-retrogeenin esiintymisfrekvenssi oli vähintään 1%. Tutkimusaineisto koostui monirotoisista koirista sekä puhtasrotuisista koirista, joita tutkimuksessa oli mukana 263:sta eri koirarodusta (Donner ym. 2023). *12FGF4*-retrogeeniä kantavien rotujen tunnistaminen on tärkeä löydös, sillä se mahdollistaa alttiiden rotujen *12FGF4*-retrogeenin frekvenssien laajemman määrittämisen tulevaisuudessa. Alleelifrekvenssit selvittämällä voidaan valita välilevyrappeuman mahdolliset seulontakeinot eri roduilla.

12FGF4-retrogeenikopio voidaan havaita kaupallisella geenitestillä, ja geenitestistä käytetään lyhennettä CDDY eli kondrodystrofia (Bannasch ja Bellone 2020). UC Davisin (University of California, Davis) laboratorio kerää CDDY-geenitestin tuloksia eri roduilta, ja laboratorion verkkosivuilla on päivittyvä taulukko geenitestauksen tuloksista (UC Davis Veterinary Genetics Laboratory 2023). Tutkittujen koirien lukumäärät vaihtelevat rodusta riippuen 30:stä koirasta yli tuhanteen yksilöön (UC Davis Veterinary Genetics Laboratory 2023). Batcher ym. (2019) genotyyppityksen ja UC Davisin laboratorion *12FGF4*-retrogeenin esiintymisfrekvenssejä on kerättyä vertailuarvoiksi taulukkoon 2.

Mäyräkoirien *12FGF4*-retrogeenin alleelifrekvenssi on Batcher ym. (2019) määrittämisen mukaan n. 0.94-0.98, eli retrogeeni on aineiston mukaan melkein kokonaan fiksoitunut kyseisessä roturyhmässä. UC Davisin laboratorion keräämässä aineistossa mäyräkoirien alleelifrekvenssin havaitaan olevan hieman matalampi (0,917) ja tutkittuja koiria on yli tuhat (UC Davis Veterinary Genetics Laboratory 2023). Kyseisissä tutkimuksissa ei ole eroteltu mäyräkoiratyyppisiä toisistaan (Batcher ym. 2019, UC Davis Veterinary Genetics Laboratory 2023). Tanskalaisessa 151:n mäyräkoiran tutkimuksessa on kuitenkin havaittu eroja myös mäyräkoiratyyppien välillä *12FGF4*-retrogeenin alleelifrekvensseissä (Bruun ym. 2020). Tutkimuksessaan Bruun ym. (2020) havaitsivat kaikkien tutkimukseen osallistuneiden pitkäkarvaisten mäyräkoirien olevan homotsygootteja *12FGF4*-retrogeenin suhteen (35/35). Myös lyhytkarvaisissa mäyräkoirissa

12FGF4-retrogeenin alleelifrekvenssi oli korkea, ja tutkimuksessa havaittiin vain yksi villin tyypin yksilö (1/32) ja kaksi heterotsygoottia yksilöä (2/32). Karkeakarvaisissa mäyräkoirissa esiintyi kuitenkin enemmän variaatiota: 30 heterotsygoottia yksilöä (30/84) ja seitsemän villin tyypin yksilöä (7/84) (Bruun ym. 2020). Karkeakarvaisten mäyräkoirien 12FGF4-retrogeenin esiintymisfrekvenssi oli näin ollen tutkimuksessa 0.74, joka on selkeästi mäyräkoirien yleistä esiintymisfrekvenssiä matalampi.

Taulukko 2: Eri rotujen 12FGF4-retrogeenin insertion alleelifrekvenssejä. Taulukko on muodostettu Batcher ym. (2019) tutkimuksen ja UC Davisin laboratorion verkkosivujen päivittyvän taulukon mukaan. Taulukossa on mukana vain osa roduista, joilla esiintyy kondrodystrofiaa. n_a = tutkittujen koirien lukumäärä (Batcher ym. 2019), n_b = tutkittujen koirien lukumäärä (UC Davis Veterinary Genetics Laboratory 2023).

Rotu	n_a	12FGF4-retrogeenin alleelifrekvenssi (Batcher ym. 2019)	n_b	12FGF4-retrogeenin alleelifrekvenssi (UC Davis)
Cavalier King Charlesin spanieli	21	1.00	100-499	0.9957
Beagle	12	1.00	100-499	0.9482
Mäyräkoirat	393	0.94-0.98	>1000	0.9179
Ranskanbulldoggi	106	0.97	>1000	0.9118
Englannin cockerspanieli	14	0.96	30-99	0.8846
Amerikan cockerspanieli	9	0.94	-	-
Dandiedinmontinterrieri	27	0.88	-	-
Welsh corgi, pembroke	51	0.81	500-999	0.8323
Skyenterrieri	13	0.75	-	-
Welsh corgi, cardigan	6	0.77	30-99	0.8485
Basset Hound	32	0.63	-	-
Kiinanpalatsikoira	28	0.63	-	-
Coton de Tulear	12	0.58	500-999	0.4219
Villakoira (pieni ja toy)	114	0.57	pieni: 100-499 toy: 100-499	0.6127
				0.5993
Novascotiannoutaja	172	0.35	>1000	0.3471
Kiinanharjakoira	9	0.22	30-99	0.3846

Suomalaisten koirien *12FGF4*-retrogeenin esiintymisfrekvensseistä tarvittaisiin lisää tutkimusta. Suomessa ranskanbulldogeille on tehty kartoitus *12FGF4*-retrogeenin yleisyydestä rodussa (Lappalainen 2021). Kartoituksessa oli mukana 83 ranskanbulldogia, joista *12FGF4*-retrogeenin suhteen homotsygootteja yksilöitä oli 62 (75%), heterotsygootteja 13 (20%) ja villityyppisiä yksilöitä oli neljä (5%) (Lappalainen 2021). Tuoreessa suomalaisilla mäyräkoirilla tehdyssä tutkimuksessa oli mukana 22 mäyräkoiraa, joista 19 oli *12FGF4*-retrogeenin suhteen homotsygootteja ja kolme heterotsygoottia (Reunanen ym. 2023).

Suomen Kennelliiton KoiraNet-jalostustietojärjestelmä tallentaa CDDY-geenitestituloksia coton de tuléareilta, cockerspanieleilta, havannankoirilta, mäyräkoirilta, ranskanbulldogeilta, shih tzuilta ja tiibetinspanieleilta (Suomen Kennelliitto 2024a). Myös mäyräkoirien jalostustietojärjestelmä MäykkyNet tallentaa rodun yksilöiden terveystuloksia, kuten CDDY-geenitestituloksia (Suomen Mäyräkoiraliitto 2024a).

3.4 Muita välilevyrappeuman ja välilevysairauden esiintymiseen vaikuttavia tekijöitä

3.4.1 Välilevyrappeumaan vaikuttavia tekijöitä

Vaikka varhaiselle välilevyrappeumalle on vahva geneettinen alttius, sairaudella on monitekijäinen tausta. Välilevyn rappeumamuutosten ja kalkkeutumien esiintyminen vaihtelee myös saman genotyypin sisällä, eli esimerkiksi homotsygoottien yksilöiden välilevyt eivät ole identtisesti kalkkeutuneita ja osalla kalkkeutumia esiintyy enemmän kuin toisilla (Bianchi ym. 2023). MRI-tutkimuksella määritettyjen välilevyn rappeumamuutosten laajuuden on havaittu menevän osiltaan päällekkäin myös heterotsygoottien ja homotsygoottien mäyräkoirien välillä (Reunanen ym. 2023). Tutkimuksessa kolmella homotsygootilla yksilöllä havaittiin vähemmän rappeumamuutoksia kuin yhdellä heterotsygootilla yksilöllä (Reunanen ym. 2023). Nämä seikat puoltavat sitä, että *12FGF4*-retrogeeni ei pysty yksinään selittämään välilevyrappeuman laajuutta ja taustalla vaikuttavat lisäksi jotkin muut tekijät. Välilevyrappeumamuutosten ja *12FGF4*-genotyypin yhteydestä tarvittaisiin laajempaa tutkimusmateriaalia.

Välilevyjen kalkkeutumista on havaittu esiintyvän myös ei-kondrodystrofisilla koirilla (Hansen 1952, Batcher ym. 2019). Batcher ym. (2019) havaitsivat tutkimuksessaan 18,5 %:lla *12FGF4*-retrogeenin suhteen villityyppisistä koirista esiintyvän kalkkeutuneita välilevyjä. Yksi tai useampi kalkkeutunut välilevy oli todettu joko kuvantamistutkimuksella tai tyräleikkauksen yhteydessä (Batcher ym. 2019). Nämä koirat lukeutuivat rotuihin kuten labradorinnoutaja, dobermanni, saksanpaimenkoira, pit bull, rottweiler ja pomeranian. Rodut eivät siis olleet tyypillisiä kondrodystrofisia koiria (Batcher ym. 2019). Tämän ryhmän koirien havaittiin olevan myös sairastuessaan n. 22 kuukautta vanhempia, kuin kaksi *12FGF4*-retrogeenikopiota omaavien kondrodystrofisten koirien (Batcher ym. 2019). Dickinson ja Bannasch (2020) pohtivat katsauksessaan näiden ei-kondrodystrofisilla koirilla esiintyvien välilevykalkkeutumien olevan mahdollinen esimerkki jonkin muun kuin *12FGF4*-retrogeenin aikaansaamasta välilevyrappeumasta. Toisaalta he toteavat, että näillä koirilla esiintyvä välilevyjen kalkkeutuminen voisi olla myös ei-kondrodystrofisilla koirilla vanhemmalla iällä esiintyvän välilevyrappeuman muoto, jossa esiintyy lisäksi välilevyjen kalkkeutumista (katsauksessa Dickinson ja Bannasch 2020). Tutkimustietoa ei-kondrodystrofisilla koirilla esiintyvistä välilevyjen kalkkeutumisesta on hyvin vähän saatavilla, ja aihe vaatisi lisää tutkimusta.

3.4.2 Välilevysairauteen vaikuttavia tekijöitä

Välilevysairauden esiintymismuoto on hyvin vaihteleva roduilla, joilla *12FGF4*-retrogeeni on fiksoituneena rodussa ja kondrodystrofisista koirista vain osa sairastuu välilevytyrään (Murphy ym. 2019). On siis hyvin todennäköistä, että välilevysairauden taustalla on *FGF4*-retrogeenin lisäksi myös muita geneettisiä tekijöitä ja ympäristön vaikutus (Murphy ym. 2019). Uusia mahdollisia geneettisiä tekijöitä välilevysairauden taustalla tutkitaan yhä, mutta merkittäviä löydöksiä ei ole vielä tehty (Bianchi ym. 2023).

Monessa kondrodystrofialle alttiissa koirarodussa esiintyy myös *18FGF4*-retrogeenin insertiota (kondrodysplasiaa) (Batcher ym. 2019). *18FGF4*-retrogeenin roolia mahdollisena välilevysairauden taustavaikuttajana on myös tutkittu (Batcher ym. 2019). Tutkimuksissa on kuitenkin havaittu, että pelkästään *18FGF4*-retrogeenin insertion omaavilla koiraroduilla, kuten cairnterrierillä ja valkoisella länsiylämaanterrierillä, ei ole alttiutta välilevysairaudelle ja näillä roduilla ei ole myöskään todettu *12FGF4*-retrogeenin insertiota (Brown ym. 2017, Batcher ym.

2019). Tämän lisäksi korkean välilevysairausalttiuden omaavilla roduilla, kuten amerikan cockerspanielilla, beaglella ja ranskanbulldoggilla ei esiinny 18FGF4-retrogeenin insertiota (Brown ym. 2017, Batcher ym. 2019). Nämä havainnot puoltavat, että 18FGF4-retrogeeni ei ole yhteydessä välilevyrappeumaan ja välilevysairauteen. Myöskään assosiaatiotutkimuksessa 18FGF4-retrogeenillä ei havaittu olevan selkeää yhteyttä välilevysairauteen (Batcher ym. 2019).

Mahdollisten geneettisten tekijöiden lisäksi myös ympäristötekijät voivat vaikuttaa välilevysairauden esiintymiseen. Naaraspuolisten koirien sterilisaatiolla ja urospuolisten koirien kastroinnilla on osoitettu olevan yhteys välilevysairausriskiin mäyräkoirilla (Dorn ja Seath 2018). Tutkimuksessa havaittiin erityisesti alle 12kk ikäisenä steriloiduilla ja kastroiduilla mäyräkoirilla olevan suurempi riski sairastua välilevysairauteen (Dorn ja Seath 2018). Myös liikunnan määrän vaikutusta välilevytyrän syntyyn on tutkittu mäyräkoirilla (Packer ym. 2016). Tutkimus suoritettiin kyselytutkimuksena mäyräkoirien omistajille, ja yli 2000 mäyräkoiran tuloksia analysoitiin. Ne koirat, jotka liikkuvat päivässä alle 30 minuuttia, olivat suuremmassa riskissä sairastua välilevytyrään ja koirat, jotka liikkuvat yli tunnin päivässä, olivat pienemmässä riskissä. Myös portaiden kävelyn havaittiin vähentävän välilevysairauden riskiä. Tulokset voivat olla myös vääristyneitä, sillä välilevysairausdiagnoosin saaneiden koirien liikunnan määrä on voinut sairastumisen takia olla vähäisempää. Voi olla myös mahdollista, että enemmän liikuntaa saavien koirien lihaksisto on vahvempi, joka tukee selkärankaa paremmin ja estää näin välilevytyrän syntyä. Liikunta voi myös ehkäistä välilevytyrän syntyä lisäämällä välilevyjen ravitsemusta ja terveyttä liikkeen aikaansaaman pumppausmekanismin avulla (Packer ym. 2016).

Packer ym. (2013) tutkivat koirien selän pituuden vaikutusta välilevysairausriskiin. Tutkimuksessa oli mukana 700 koiraa 97:stä eri rodusta joista 79:llä koiralla oli todettu välilevysairaus joko kuvantamistutkimuksella tai kirurgisesti. Tutkimuksessa verrattiin selän ja raajojen pituuden suhdetta välilevysairausriskiin. Pidempiselkäisillä koirilla havaittiin suurentunut riski välilevysairauteen (Packer ym. 2013). Tutkimuksessa havaittiin myös ylipainon lisäävän välilevysairauden riskiä (Packer ym. 2013). Toisaalta toisessa, pelkästään mäyräkoirilla tehdyssä tutkimuksessa selän pituudella eikä ylipainolla havaittu yhteyttä välilevysairausriskiin (Packer ym. 2016).

Myös rotujen välillä havaitaan eroja välilevysairauden esiintymismuodossa. Mäyräkoirat ovat välilevysairauden tyyppirotu, sillä rodulla on hyvin korkea riski sairastua välilevysairauteen ja rotu on myös hyvin yleinen (Bergknut ym. 2012, Lappalainen ym. 2014, Packer ym. 2016, Dorn ja Seath 2018, Bruun ym. 2020). Useat tutkimukset ovat keskittyneet välilevyrappeuman ja -sairauden tutkimiseen nimenomaan mäyräkoirilla (Stigen 1991, Stigen 1995, Stigen 1996, Jensen 2001, Jensen ja Arnberg 2001, Lappalainen ym. 2001, Stigen ja Kolbjørnsen 2007, Jensen ym. 2008, Rohdin ym. 2010, Lappalainen ym. 2014, Lappalainen ym. 2015, Rosenblatt ym. 2018, Stigen ym. 2019, Bruun ym. 2020, Reunanen ym. 2023). Välilevysairaudesta käytetään myös kansanomaista nimitystä ”mäyräkoirahalvaus” rodun suuren sairastumisalttiuden vuoksi (Suomen Kennelliitto 2024b). Batcher ym. (2019) havaitsivat analyysissään mäyräkoirien välilevysairauden keskimääräisen sairastumisiän olevan myöhäisempi monirotuisiin kondrodystrofiisiin koiriin verrattuna (82,8kk vs 74,7kk). Toisaalta, muissa tutkimuksissa mäyräkoirien sairastumisikä on havaittu olevan keskimäärin 4-6v (48-72kk) (Dorn ja Seath 2018), 72kk (Lappalainen ym. 2014) ja 74kk (Rohdin ym. 2010). On mahdollista, että roduilla kuten mäyräkoirilla, joilla on korkea alleelifrekvenssi *12FGF4*-retrogeenin suhteen, on aikojen saatossa tehty geneettistä valintaa, jossa nuoremmalla iällä sairastuvia on eliminoitu pois ja tämän vuoksi sairastumisikä on rodussa korkeampi (Batcher ym. 2019). Esimerkiksi pohjoismaissa on seulottu välilevyrappeumaa mäyräkoirilla jo 2000-luvun alusta lähtien välilevykalkkeutumien röntgenkuvantamisella (Suomen Kennelliitto 2024b). Myös ranskanbulldoggien välilevysairaudesta on omat erityispiirteensä. Ranskanbulldogeilla välilevytyrän leikkausiän on havaittu olevan varhaisempi verrattuna monirotuisiin koiriin (49,4kk vs 74,7kk) (Batcher ym. 2019). Lisäksi ranskanbulldogeilla välilevytyriä havaitaan useammin kaularangan alueella, kuin muilla kondrodystrofialle alttiilla roduilla (Leu ym. 2023).

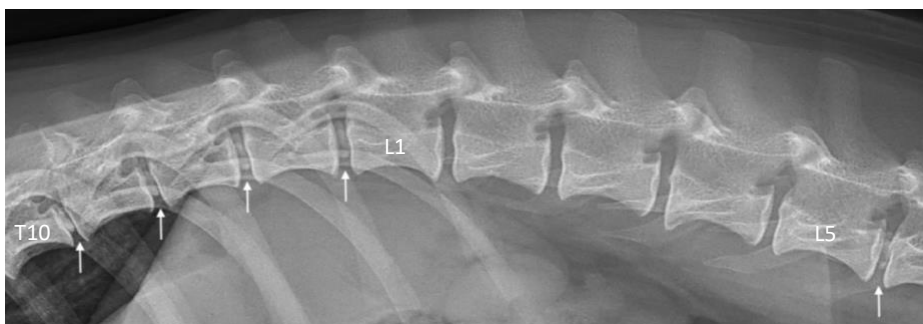
4 KONDRDYSTROFISTEN KOIRIEN VÄLILEVYRAPPEUMAN DIAGNOSTINEN KUVANTAMINEN

Tässä tutkielman osiossa käydään läpi eri diagnostisia kuvantamismenetelmiä, joita voidaan käyttää välilevyrappeumamuutosten havaitsemisessa. Tutkielmassa ei perehdytä välilevysairauden kliiniseen diagnostiikkaan.

4.1 Röntgenkuvantaminen

Röntgenkuvantaminen perustuu röntgensäteilyn vaimenemiseen kudoksissa (Bushberg ym. 2012). Kudoksilla on erilaiset röntgensäteilyn absorptio-ominaisuudet, joten ne läpäisevät eri määrän röntgensäteilyä. Kuvattavan kohteen alla oleva kuvareseptori muodostaa kaksiulotteisen röntgenkuvan kudosten läpi kulkeutuneen röntgensäteilyn intensiteetin erojen avulla. Nykyaikaiset röntgenlaitteistot muuttavat röntgenkuvat digitaaliseen muotoon (Bushberg ym. 2012).

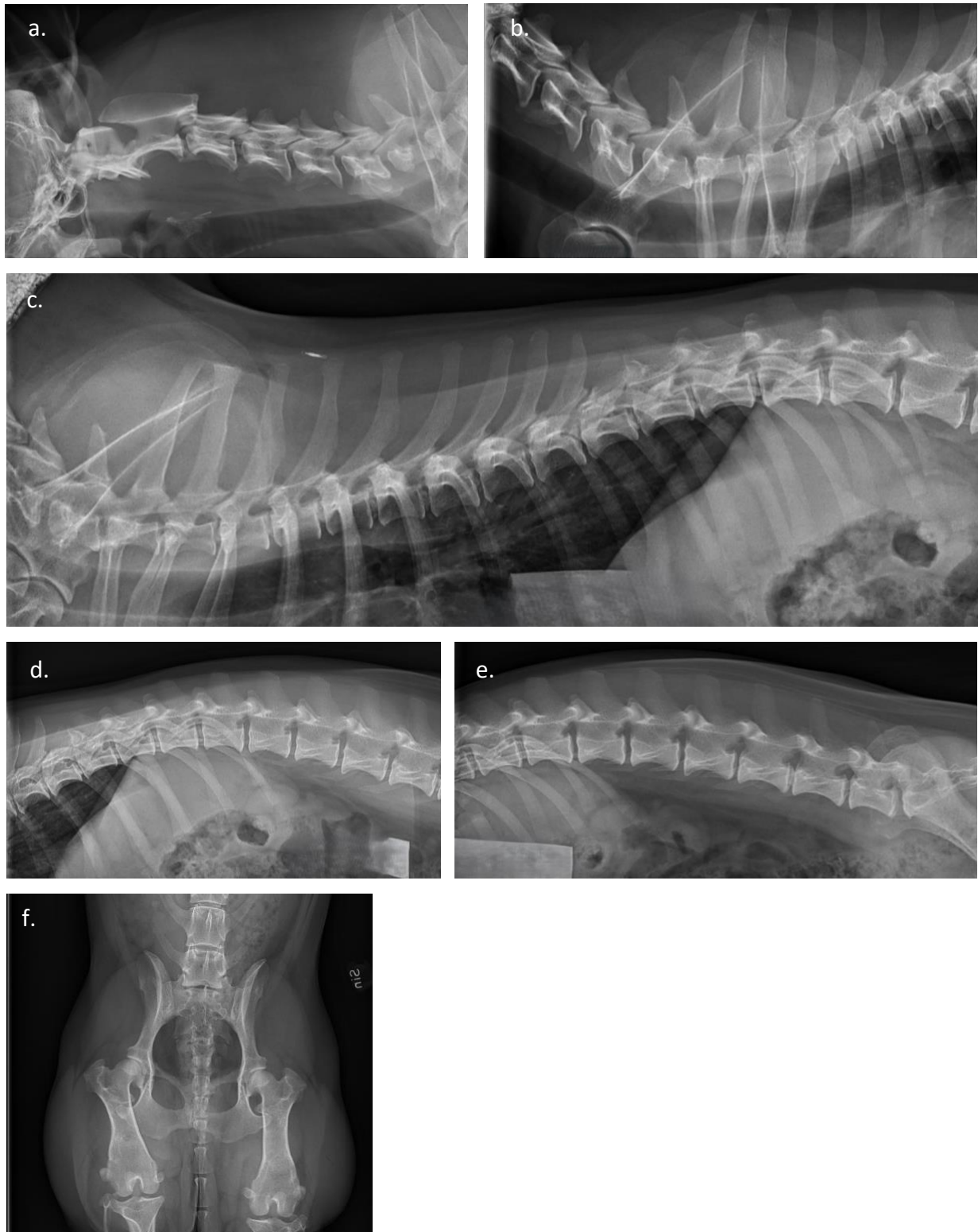
Röntgenkuvantamisella voidaan havaita välilevyjen mineralisaatiota eli kalkkeutumista, mutta ei kalkkeutumista edeltäviä rappeumamuutoksia (Rosenblatt ym. 2018). Kalkkeutuneet välilevyt havaitaan röntgentiiviinä materiaalina normaalisti röntgenharvassa välilevytilassa (kuva 4) (Rosenblatt ym. 2018). Välilevykalkkeutumien havaitsemiseen riittävät röntgenkuvantamisessa laterolateraalikuvat eli sivukuvat, sillä tutkimusten mukaan lisäprojektiot eivät lisää röntgenkuvantamisen herkkyyttä kalkkeutumien havaitsemisessa (Stigen ym. 2019).



Kuva 4. Röntgenkuva rinta-lannerangan liitoskohdasta, jossa havaitaan kalkkeutuneita välilevyjä T10-T11, T11-T12, T12-T13, T13-L1 ja L5-L6 -nikamaväleissä (valkeat nuolet). Kuva: Yliopistollisen eläinsairaalan kuva-arkisto.

Standardoidussa välilevykalkkeutumien röntgenseulonnassa eläimeltä kuvataan koko selkäranka nikamien C2-S1 väliltä, jolloin kuvasta voidaan arvioida 26 nikamavälilevyä (Rosenblatt ym. 2014). Laadukkaan kuvan saavuttamiseksi eläin tulisi kuvata rauhoituksessa tai yleisanestesiassa (Lappalainen ym. 2001, Rosenblatt ym. 2014). Eläin asetetaan kyljelleen, ja siitä otetaan vähintään viisi sivukuvaa, jotka kattavat koko selkärangan (Rosenblatt ym. 2014). Erilliset viisi kuvaa keskitetään kaularankaan (C1-C6), rintarankaan (C7-L1), lannerankaan (L1-S1) sekä kaula-rintarangan liitoskohtaan (C5-T2) ja rinta-lannerangan liitoskohtaan (T11-L3) (Rosenblatt ym. 2014) (Kuva 5).

Välilevyrappeuma voidaan luokitella röntgenkuvantamisella havaittavien kalkkeutumien mukaan IDD (Intervertebral disc disease) -asteikoin arvoihin 0-3 (Lappalainen ym. 2014). Asteikon arvot kuvaavat röntgenkuvantamisella havaittavien kalkkeutuneiden välilevyjen lukumäärää seuraavasti: IDD0= ei kalkkeutuneita välilevyjä, IDD1= 1-2 kalkkeutunutta välilevyä, IDD2= 3-4 kalkkeutunutta välilevyä ja IDD3= 5 tai useampi kalkkeutunut välilevy (Lappalainen ym. 2014). Suomen Kennelliitossa selkäkuvista seulotaan kalkkeutuneiden välilevyjen lisäksi välimuotoinen lanneristinikama, nikamaepämuodostumia sekä spondyloosia. Näin ollen, Suomen Kennelliiton selkäkuvausohjeen mukaisesti IDD-lausunnon saamiseksi tarvitaan sivukuvien lisäksi selällään otettu (ventrodorsaali) röntgenkuva lanne-ristiluun liitosalueesta (Suomen Kennelliitto 2024e). Vaihtoehtoisesti kuvaksi käy lonkkakuva, jossa ristiluu ja viimeinen lannenikama ovat näkyvissä (Suomen Kennelliitto 2024e).

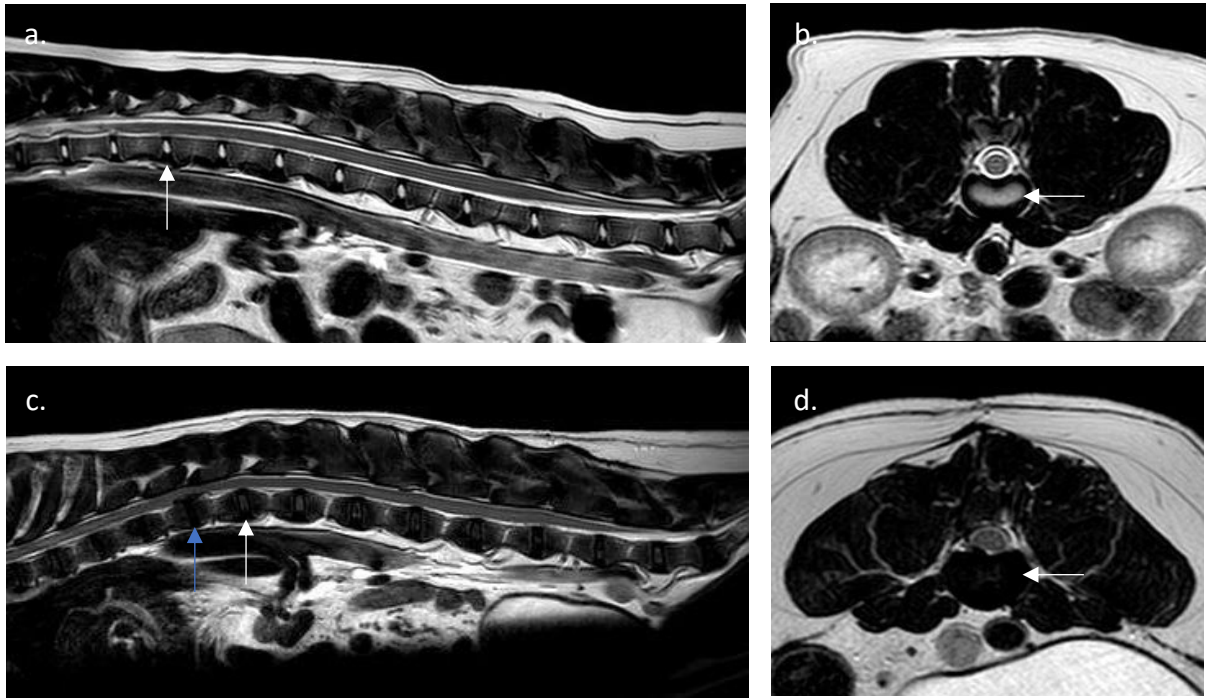


Kuva 5. Standardoidun välilevyrappeuman röntgenkuvausprotokollan mukaiset kuvat koiran selkärangasta. a) Kaularankaan keskitetty sivukuva. b) Kaula-rintarangan liitoskohtaan keskitetty sivukuva. c) Rintarankaan keskitetty sivukuva. d) Rinta-lannerangan liitoskohtaan keskitetty sivukuva. e) Lannerankaan keskitetty sivukuva. f) Selällään otettu kuva lanne-ristiluun liituskohdasta / lonkkakuva. Kuvat: Yliopistollisen eläinsairaalan kuva-arkisto.

4.2 Magneettikuvantaminen

Magneettikuvantaminen (MRI) perustuu voimakkaaseen magneettikenttään, radiotaajuiseen signaaliin ja elimistön vetyatomeihin (Bushberg ym. 2012). Yksinkertaistettuna magneettikentän muutoksilla elimistön vetyatomit virittyvät ja relaksoituessaan vapauttavat signaaleja. Magneettikuvantamislaitteisto havaitsee kuvattavan kohteen vetyatomien emittoimaa signaalia, jonka pohjalta laitteisto muodostaa magneettikuvan. Magneettikuvantamisessa käytetään erilaisia sekvenssejä, joissa kuvausparametreja muuttamalla saadaan erilaisia painotuksia magneettikuvaan (Bushberg ym. 2012).

Magneettikuvantamisella voidaan havaita sekä morfologisia että biokemiallisia rappeumamuutoksia välilevyissä (Harder ym. 2015). MRI-kuvantamisella havaittavat rappeumamuutokset korreloivat hyvin histologisesti havaittujen rappeumamuutosten kanssa (Kranenburg ym. 2013). Välilevyrappeuman MRI-kuvantamisessa käytetään yleisesti T2-painotusta, jossa neste sekä rasva havaitaan kuvassa kirkkaan valkoisena (da Costa ym. 2020). Terveen välilevyn nestepitoinen ydin havaitaan T2-painotetuissa selkärangan MRI-kuvissa voimakkaan intensiivisenä (kirkkaana/valkeana) ellipsoidin muotoisena alueena ja terveen välilevyn syykehä intensiivisyydeltään heikkona (mustana) ydintä ympäröivänä alueena (da Costa ym. 2020) (kuvat 6a ja 6b). T2-painotetussa MRI-kuvassa ytimen kirkkaus (valkeus) korreloi ytimen glykosaminoglykaanisisällön kanssa. Rappeutuneen välilevyn ytimen vähentynyt vesi- ja proteoglykaanisisältö aiheuttaa sen, että ytimen kirkkaus MRI-kuvissa vähenee välilevyrappeuman edetessä (da Costa ym. 2020). Rappeutuneen välilevyn ytimessä ei ole proteoglykaanisisältöä, ja tällöin ydin ja syykehä havaitaan MRI-kuvassa isointensiivisinä, jolloin välilevyn ytimen ja syykehän välistä rajaa ei voida havaita (kuvat 6c ja 6d) (da Costa ym. 2020). MRI-kuvantamisella ei voida määrittää onko välilevy kalkkeutunut (Rosenblatt ym. 2018).



Kuva 6. T2-painoitteisia MRI-kuvia koiran selkärangasta. Terve välilevyn ydin havaitaan T2-painotuksessa kirkkaan valkoisena ja syykehä ympärillä mustana. a) Sagittaalikuva ja b) transversaalikuva terveistä välilevyistä (valkeat nuolet). Rappeutuneessa välilevyssä ytimen kirkkaus vähenee ja syykehän ja välilevyn erottuvuus toisistaan heikkenee. c) Sagittaalikuva ja d) transversaalikuva voimakkaasti rappeutuneista välilevyistä (valkeat nuolet) ja välilevytyrystä (sininen nuoli) sen seurauksena. Kuvat: Yliopistollisen eläinsairaalan kuva-arkisto.

4.2.1 Pfirrmannin asteikko

Ihmisillä laajimmin käytetty menetelmä MRI-kuvissa havaittavien välilevyrappeumamuutosten määrittelyyn on Pfirrmannin kehittämä asteikko (Pfirrmann ym. 2001). Tämä asteikko perustuu jo aiemmin mainittuun Thompsonin asteikkoon, jonka avulla voidaan määrittää arvot kudosteikkien makroskooppisille välilevyrappeumamuutoksille (Thompson 1990). Pfirrmannin asteikko on validoitu soveltuvaksi myös eläinlääketieteessä käytettäväksi korkeakenttälaitteistolla transversaalileikkeissä (Kunze ym. 2019) ja matalakenttälaitteella sagittaalileikkeissä (Bergknut ym. 2011).

Pfirrmannin menetelmässä analysoidaan sagittaalisia T2-painotteisia MRI-kuvia (Pfirrmann ym. 2001). Pfirrmannin asteikko jakaa välilevyrappeumamuutokset Thompsonin asteikon mukaisesti arvoihin 1-5 (taulukko 3). Pfirrmannin asteikko luokittelee rappeumamuutokset

välilevyn rakenteen, välilevyn ytimen ja syykehän erottuvuuden, rakenteen intensiteetin sekä välilevyn leveyden mukaan (Pfirschmann ym. 2001).

Taulukko 3. Suomennettu Pfirschmannin asteikko MRI-kuvantamisella havaittaville välilevyrappeumamuutoksille.

Arvo	Rakenne	Ytimen ja syykehän erottuvuus toisistaan	Intensiteetti	Välilevyn leveys
I	Homogeeninen, kirkkaan valkea	Selkeä	Hyperintensiivinen, isointensiivinen selkäydinnesteelle	Normaali
II	Epätasainen, horisontaalisia säikeitä voi esiintyä	Selkeä	Hyperintensiivinen, isointensiivinen selkäydinnesteelle	Normaali
III	Epätasainen, harmaa	Epäselvä	Rajatapaus	Normaali – hieman kaventunut
IV	Epätasainen, harmaa-musta	Ei erotuskykyä	Rajatapaus - hypointensiivinen	Normaali – kohtalaisesti kaventunut
V	Epätasainen, musta	Ei erotuskykyä	Hypointensiivinen	Kokoonpainunut välilevytila

4.3 Tietokonetomografia

Tietokonetomografia (CT) perustuu röntgensäteilyyn ja sen vaimenemiseen kudoksissa (Bushberg ym. 2012). Tietokonetomografiassa kuvattavan kohteen ympärillä pyörivä kuvausputki johtaa röntgensäteilyä potilaaseen useassa eri kulmassa. Kuvausputken vastapäätä sijaitseva detektori vastaanottaa elimistön läpi kulkeutuneen röntgensäteilyn. Tietokone muodostaa detektorin keräämästä informaatiosta poikkileikkauskuvia kuvattavasta kohteesta, jolloin elimistöstä saadaan kaksiulotteisia viipalekuvia, joissa ei esiinny elinten summaatiota. Tietokonetomografiakuvista voidaan muodostaa myös 3D-mallinnuksia (Bushberg ym. 2012).

Tietokonetomografialla pystytään havaitsemaan välilevyn kalkkeutumamuutokset (da Costa ym. 2020). CT-kuvantamisessa terveen välilevyn ydin ja syykehä omaavat saman tiiviiden, ja eivät näin erotu toisistaan tällä kuvantamismenetelmällä (da Costa ym. 2020). Terve välilevy omaa pehmytkudostiiviiden, ja ei erotu CT-kuvassa ympäröivästä pehmyt- ja rasvakudoksesta (da Costa ym. 2020). Kun välilevy rappeutuu, kalkkeutunut välilevyn ydin havaitaan CT-kuvissa valkeana röntgentiiviinä materiaalina välilevytilassa (kuva 7) (da Costa ym. 2020).



Kuva 7. CT-kuvia koiran selkärangan kalkkeutuneista välilevyistä. a) Sagittaalileike, jossa havaitaan kalkkeutunutta välilevymateriaalia välilevytilassa (valkea nuoli) ja selkäydinkanavassa. b) Transversaalileike, jossa havaitaan kalkkeutunutta välilevymateriaalia selkäydinkanavassa (valkea nuoli). c) Dorsaalileike, jossa havaitaan kalkkeutunutta välilevymateriaalia nikamavälissä (valkea nuoli). Kuvat: Yliopistollisen eläinsairaalan kuvaarkisto.

Myös värikoodattujen CT-kuvien mahdollisuutta välilevyrappeumamuutosten kuvantamismenetelmänä on tutkittu, mutta menetelmän ei havaittu lisäävän varhaisten degeneratiivisten muutosten havaitsemista verrattuna perinteiseen harmaasävyiseen CT-kuvaan (Harder ym. 2015).

4.4 Kuvantamismenetelmien vertailu välilevyrappeuman seulonnassa

Lähivuosina CT:n mahdollisuutta röntgenkuvantamisen korvaajana välilevyjen kalkkeutumistasen määrittelyssä on tutkittu, sillä CT-kuvantaminen on kalkkeutumien havaitsemisessa tarkempi menetelmä kuin röntgenkuvantaminen (Formoso ym. 2023). Röntgenkuvantamisessa kuvien tulkintaa vaikeuttaa kaksiulotteisessa kuvassa havaittava elinten summaatio, toisin kuin CT-kuvantamisessa, jossa kuva muodostuu useista leikkeistä (Formoso ym. 2023). CT-kuvantamisen vahvuutena on röntgenkuvantamiseen verrattuna myös parempi kontrastiresoluutio (Formoso ym. 2023). CT-kuvantamisella havaitaan välilevyn kalkkeutumamuutokset laajemmin myös MRI-kuvantamiseen verrattuna (Rosenblatt ym. 2018). Toisaalta MRI-kuvantamisella pystytään havaitsemaan varhaisempia rappeumamuutoksia välilevyn morfologiassa, kuin CT-kuvantamisella (Harder ym. 2015).

Röntgenkuvantamisella tai CT -kuvantamisella ei havaita kalkkeutumista edeltäviä rappeumamuutoksia (Rosenblatt ym. 2018).

Stigen ja Kolbjørnsen (2007) tutkivat röntgenkuvantamisen herkkyyttä tutkimalla 20:lta menehtyneeltä mäyräkoiralta yhteensä 503 välilevyä, joista paljastui histologisella määrittelyllä yhteensä 230 kalkkeutunutta välilevyä. Tutkimuksessa röntgenkuvantamisella havaittiin 138 kalkkeutunutta välilevyä, ja röntgenkuvantamisen herkkyys oli tutkimuksessa näin ollen 0,6 (Stigen ja Kolbjørnsen 2007). Toisessa tutkimuksessa Stigen ym. (2019) havaitsivat tietokonetomografian herkkyyden olevan erittäin korkea kalkkeutuneiden välilevyjen havaitsemisessa (1.0). Kyseisessä tutkimuksessa CT-kuvantamisella havaittiin kaikki tutkimuksen 25 kalkkeutunutta tyräytynyttä välilevyä, joiden kalkkeutuminen oli todistettu myös histologisesti. Toisaalta, röntgenkuvantamisen herkkyys oli tässä tutkimuksessa 0,68 (Stigen ym. 2019). On huomioitava, että kyseisessä tutkimuksessa kaikki tutkitut välilevyt olivat tyräytyneitä, joka voi osaltaan vaikuttaa tulokseen röntgenkuvantamisen herkkyydestä välilevykalkkeutumien havaitsemisessa. Myös Formoso ym. (2023) vertailivat mäyräkoirien välilevykalkkeutumien havaitsemista röntgenkuvantamisella sekä tietokonetomografialla. Tutkimuksessa oli mukana 13 mäyräkoiraa, joilla havaittiin tietokonetomografialla yhteensä 146 kalkkeutunutta välilevyä ja röntgenkuvantamisella 42 kalkkeutunutta välilevyä. Formoso ym. (2023) toteavat tuloksen mukaisesti tietokonetomografian olevan hyvä kandidaatti tulevaisuudessa välilevykalkkeutumien kuvantamismenetelmäksi. Suomalaisille mäyräkoirille tehdyssä tutkimuksessa Rosenblatt ym. (2018) vertailivat röntgenkuvantamista, magneettikuvantamista sekä tietokonetomografiaa välilevykalkkeutumien havaitsemisessa. Myös tässä tutkimuksessa todettiin CT-kuvantamisella havaittavan selkeästi enemmän kalkkeutumia (38,8% kaikista tutkimuksen välilevyistä) kuin röntgenkuvantamisella (8,2%) ja MRI-kuvantamisella (11,6%) (Rosenblatt ym. 2018). Tutkimukseen osallistui 21 kliinisesti tervettä, 26-45 kuukauden ikäistä mäyräkoiraa ja MRI-kuvantamisella välilevyt määriteltiin kalkkeutuneiksi silloin, jos ne saivat Pfirrmannin asteikon mukaisen arvon 3 tai yli (Rosenblatt ym. 2018).

Eri kuvantamismenetelmien vertailussa tulee ottaa huomioon myös se, miten hyvä havainnoitsijan toistettavuus (repeatability) ja havainnoitsijoiden välinen toistettavuus (reproducibility) kuvantamistulosten tulkinnessa on. Vaikka CT- ja MRI-kuvantamisella

havaitaan enemmän kalkkeutuneita välilevyjä kuin röntgenkuvantamisella, on kuvantamismenetelmistä röntgenkuvantamisella kaikista korkeimmat havannoitsijan sekä havannoitsijoiden väliset toistettavuudet (Rosenblatt ym. 2018). Rosenblatt ym. (2018) totesivatkin tutkimuksessaan, ettei tutkimuksen perusteella kalkkeutumien röntgenkuvantamisen korvaaminen muilla kuvantamismenetelmillä ole nykyisen tutkimustiedon perusteella hyödyllistä. Jos röntgenkuvantaminen korvattaisiin toisella kuvantamismenetelmällä, tulisi varmistua ja kiinnittää huomiota näiden kuvantamismenetelmien toistettavuuksiin (Rosenblatt ym. 2018). Formoso ym. (2023) myös toteavat, että kalkkeutumien kuvantaminen CT-kuvantamisella voisi vaatia uuden pisteytysjärjestelmän seulonalle, sillä menetelmä on tarkempi havaitsemaan varhaisempaa/vähäisempää kalkkeutumista. CT-kuvantamisella havaittujen kalkkeutuneiden välilevyjen määrät todennäköisesti kasvaisivat ja menetelmä mahdollisesti sulkisi jalostuksesta suuremman määrän yksilöitä verrattuna röntgenkuvantamiseen, jos kalkkeutumien luokittelussa käytettäisiin röntgenseulonnan IDD-asteikkoa (Formoso ym. 2023).

Reunanen ym. (2023) havaitsivat tutkimuksessaan röntgenkuvantamisella havaittavan välilevykalkkeutumien lukumäärän kuvaavan hyvin magneettikuvauksella varmistettua välilevyjen kokonaisrappeuma-astetta nuorilla mäyräkoirilla. Tämä puoltaa röntgenkuvantamista sopivana ja riittävänä menetelmänä välilevykalkkeumien ja varhaisen välilevyrappeuman seulonassa.

5 KONDRODYSTROFISTEN KOIRIEN VÄLILEVYSAIRAUDEN KLIININEN KUVA

5.1 Välilevyjen rappeutumisen ja välilevysairauden yhteys

Välilevyrappeumaa aiheuttavan *12FGF4*-retrogeenin esiintymisen on todettu lisäävän välilevysairauden riskiä moninkertaisesti (5-15.1) ja on välilevysairauden merkittävin riskitekijä (Batcher ym. 2019). Ennen *12FGF4*-retrogeenin tunnistamista välilevyrappeuman ja välilevysairauden yhteyttä toisiinsa on tutkittu välilevyjen kalkkeutumistaipumuksen ja välilevyn ekstruusion esiintymisen välisen assosiaation avulla. Röntgentutkimuksessa havaittavien kalkkeutuneiden välilevyjen (CDVR, calcified discs visible on radiograph) määrällä on havaittu olevan yhteys välilevysairauden puhkeamisriskiin myöhemmällä iällä (Jensen ym. 2008, Lappalainen ym. 2014). Tämä tarkoittaa sitä, että mitä enemmän kalkkeutuneita välilevyjä koiralla havaitaan, sitä suurempi riski koiralla on sairastua välilevysairauteen (Jensen ym. 2008, Lappalainen ym. 2014, Bruun ym. 2020). Mäyräkoirat, joilla havaitaan yli 5 kalkkeutunutta välilevyä röntgentutkimuksessa, ovat 14-kertaisessa riskissä sairastua välilevysairauteen verrattuna koiriin, joilla kalkkeutumia havaitaan alle viisi (Bruun ym. 2020). Suomalaisille mäyräkoirille suoritettussa tutkimuksessa koirilla, joilla oli viisi tai enemmän kalkkeutunutta välilevyä, oli 17,9-kertainen riski välilevysairauden esiintymiseen verrattuna mäyräkoiriin, joilla ei ollut ollenkaan kalkkeutuneita välilevyjä (Lappalainen ym. 2014). Koirilla, joilla esiintyy alle kolme kalkkeutunutta välilevyä, välilevysairauden esiintyminen on harvinaisempaa ja kliiniset oireet lievempiä (Jensen ym. 2008). Suomalaisessa tutkimuksessa vain yhdellä 25:stä mäyräkoirasta, jolla ei havaittu kalkkeutumia röntgenkuvantamisella, oli välilevysairauden oireita (Lappalainen ym. 2001). Koirat, joilla esiintyi röntgenkuvissa tai välilevytyräleikkauksen yhteydessä välilevyjen kalkkeutumista, joutuivat välilevytyräleikkaukseen selvästi nuoremmalla iällä (mediaani 5,5v) verrattuna muihin koiriin (mediaani 9 v) (Batcher ym. 2019).

5.2 Välilevysairauden oireet, hoito ja ennuste

Välilevysairaus on yleisin akuuttien halvausoireiden aiheuttaja koirilla (Rossi ym. 2020). Yhdysvaltalaisessa analyysissä selviää, että North Carolinan eläinsairaalan päivystysyksikössä vuosien 2012 ja 2017 välillä hoidetuista koirien akuuttien halvausoireiden tapauksista 72 prosenttia aiheutui välilevysairaudesta (Rossi ym. 2020). Mäyräkoirilla välilevysairauden

esiintyvyys on vaihdellut tutkimuksissa 15-31 %:n välillä (Bergknut ym. 2012, Lappalainen ym. 2014, Packer ym. 2016, Dorn ja Seath 2018, Bruun ym. 2020).

Välilevysairaudessa oireet aiheutuvat välilevyn tyräytymisestä selkäydinkanavaan (Olby ym. 2022). Välilevyn ekstruusiossa selkäydinkanavaan purkautunut (kalkkeutunut) materiaali voi aiheuttaa ruhjevamman ja painaa selkäydintä tai hermojuuria (Olby ym. 2022). Tämä voi aiheuttaa kliinisesti havaittavia neurologisia oireita, kuten raajojen halvautumista kokonaan tai osittain, kipua ja virtsaamiskyvyn heikkenemistä (Olby ym. 2022). Välilevytyrän yhteydessä esiintyvät neurologiset oireet voidaan luokitella kävelykyvyn tai sen puuttumisen, sekä raajojen syvän ja pinnallisen kiputunnon esiintymisen mukaan (Moore ym. 2020).

Välilevyn ekstrusio hoidetaan joko kirurgisesti tai konservatiivisella eli lääkkeellisellä hoidolla (Olby ym. 2022, Moore ym. 2020). Hoitomuodon valintaan vaikuttaa koiran neurologisten oireiden vaikeusaste (Olby ym. 2022). Koirat, joiden kävelykyky on tallella (ambulatorinen), voidaan hoitaa onnistuneesti konservatiivisella hoidolla. Konservatiivinen eli lääkkeellinen hoito tarkoittaa pääasiassa kivunhallintaa ja aktiivisuuden rajoittamista minimiin (Olby ym. 2022). Jos kipu ei ole hallittavissa lääkityksellä, tai neurologiset oireet eivät helpotu tai ne pahenevat, on kirurginen hoito otettava huomioon. Kävelykyvyttömille (non-ambulatorinen) koirille kirurginen hoito on suositeltavaa parempien hoitotulosten takaamiseksi (Olby ym. 2022). Kirurginen hoito on ensisijainen vaihtoehto koirille, joilta puuttuu syväkiputunto (Olby ym. 2022).

Koiran kliinisten oireiden vaikeusaste vaikuttaa myös välilevysairauden paranemisennusteeseen. Kummallakin hoitomenetelmällä voidaan saada onnistunut hoitotulos koirilla, joiden syväkiputunto on tallella (Moore ym. 2020). Parantumisen on havaittu olevan nopeampaa ja täydellisempää koirilla, joille hoito suoritetaan kirurgisesti (Moore ym. 2020). Koirilla, joilla on syväkiputunto tallella, rinta-lannerangan alueella olevan välilevyn ekstrusion ennuste on konservatiivisella hoidolla hyvä (60-80%) ja kirurgisella hoidolla erinomainen (93-98.5%) (Olby ym. 2022). Paranemisennuste on alhaisempi koirilla, joilta puuttuu syväkiputunto konservatiivisella hoidolla ennusteen ollessa 21% ja kirurgisella hoidolla 61% (Olby ym. 2022).

Välilevysairaus voi vakavimmillaan johtaa eläimen eutanasiaan (Bruun ym. 2020, Bergknut ym. 2012). Bruun ym. (2020) tutkimuksessa joka kolmas välilevysairaudesta kärsivä mäyräkoira oli päädytty lopettamaan (Bruun ym. 2020). Ruotsalaisessa vakuutusyhtiöiden tietoihin perustuvassa analyysissä mäyräkoirilla välilevysairauden kuolleisuuden havaittiin olevan 24-25% sairastuneissa koirissa (Bergknut ym. 2012). Välilevysairaus on merkittävä terveys- ja hyvinvointiongelma kondrodystrofisilla koirilla.

6 KONDRODYSTROFISTEN KOIRIEN VÄLILEVYRAPPEUMAN VASTUSTAMINEN JALOSTUKSEN KEINON

6.1 Seulonta

Välilevyrappeuman seulontakeinot voidaan jakaa kahteen eri menetelmään, välilevykalkkeutumien röntgenkuvantamiseen ja 12*FGF4*-retrogeenin geenitestaukseen. Välilevykalkkeutumien röntgenkuvantamista on käytetty välilevyrappeuman seulontakeinona pääasiassa pohjoismaissa jo kymmenien vuosien ajan, ennen välilevyrappeuman geneettisen taustan selviämistä vuonna 2017 (Lappalainen ym. 2014, Brown ym. 2017, Stigen ym. 2019, Bruun ym. 2020). Geneettisen taustan selviämisen jälkeen välilevyrappeuman geenitestaus on mahdollistunut (Brown ym. 2017, Batcher ym. 2019, Bruun ym. 2020).

6.1.1 Röntgenseulonta

Välilevyrappeuman röntgenseulonta perustuu kalkkeutuneiden välilevyjen havaitsemiseen. Mäyräkoirilla kalkkeutuneiden välilevyjen määrällä on osoitettu olevan vahva perinnöllinen taipumus (Lappalainen ym. 2015, Jensen ja Christensen 2000). Suomessa ja Norjassa mäyräkoirille tehdyissä tutkimuksissa röntgenkuvantamisella havaittujen välilevykalkkeutumien periytymisasteet ovat olleet 45%-87%:n välillä (Lappalainen ym. 2015, Jensen ja Christensen 2000). Korkea perinnöllisyysaste tarkoittaa sitä, että kalkkeutumisominaisuuden suhteen jalostamisella voitaisiin saada aikaan edistymistä melko nopeasti (Lappalainen ym. 2015, Mäki ja Kempe 2023). Välilevyrappeuma-asteen luokittelua röntgenkuvantamisella todettujen kalkkeutumien perusteella käytetään jalostuskoirilla välilevysairauden seulontamenetelmänä ja yksilöiden sairausriskin tunnistamisessa (Lappalainen ym. 2014, Lappalainen ym. 2015). Jalostukseen tulisi käyttää koiria, joilla ei esiinny röntgenkuvissa havaittavia kalkkeutuneita välilevyjä tai koiria, joilla esiintyy vain hyvin vähän kalkkeutuneita välilevyjä (Jensen ym. 2008, Lappalainen ym. 2015, Bruun ym. 2020). Kalkkeutumien määrän on havaittu olevan korkeimmillaan 24-27 kk:n iässä, ja kalkkeutumien on osoitettu vähenevän iän myötä (Jensen ja Arnberg 2001, Jensen 2001). Välilevykalkkeutumat voivat kadota esimerkiksi oireettoman välilevytyrän vaikutuksesta (Jensen 2001). Suositeltu kuvantamisikä välilevykalkkeutumien seulonnalle on 24-42kk, jotta kaikki mahdolliset kalkkeutuneet välilevyt voidaan havaita (Lappalainen ym. 2014).

6.1.1.1 Suomen Kennelliiton seulontatutkimukset

Suomen Kennelliitossa seulotaan perinnöllisiä selkäsairauksia röntgentutkimuksien avulla antamalla terveystutkimuslausuntoja selkämuutoksista kuten spondyloosista (SP, spondylosis), välimuotoisesta lanneristinikamasta (LTV, lumbosacral transitional vertebra), nikamaepämuodostumista (VA, vertebral anomaly) sekä kalkkeutuneista välilevyistä (IDD, intervertebral disc disease) (Suomen Kennelliitto 2024c). Kalkkeutuneiden välilevyjen röntgenkuvantamistutkimus on ollut välilevysairauden seulontamenetelmänä käytössä mäyräkoirilla 2000-luvun alusta alkaen ja vuoden 2013 jälkeen myös muutamalla muulla rodulla (Suomen Kennelliitto 2024b). Tällä hetkellä Suomessa Kennelliiton IDD-rotulistalla ovat beagle, cockerspanieli, coton de tuléar, dandiedinmontinterrieri, havannankoira, kiinanharjakoira, kiinanpalatsikoira, kooikerhondje, länsigöötanmaanpystykorva, mäyräkoirat, ranskanbulldoggi, tiibetinspanieli, skyenterrieri, welsh corgi pembroke ja cardigan (Suomen Kennelliitto 2024d).

Kennelliiton selkäkuvausohjeen mukaan IDD-lausuntoa varten tulee ottaa vähintään kuusi röntgenkuvaa: sivukuvat kaula-, rinta- ja lannerangasta ja näiden molemmista liitoskohdista sekä selällään otettu kuva lanne-ristiluualueesta (tai lonkkakuva, jossa ristiluu ja viimeinen lannenikama näkyvät). IDD-lausunto voidaan antaa vain yli 24kk ikäisenä röntgenkuvatulle koiralle (Suomen Kennelliitto 2024e). Viralliset luustolausunnot tekevät Kennelliiton hyväksymät eläinlääkärit ja selkämuutosten arvioinnissa käytetään Kennelliiton vahvistamia arvosteluasteikkoja. IDD-lausunto vastaa jo aiemmin mainittua IDD-asteikkoa, ja lausunto annetaan taulukon 4 mukaisesti kalkkeutuneiden välilevyjen määrän mukaan (Suomen Kennelliitto 2024f).

Taulukko 4. Suomen Kennelliiton käyttämä välilevyrappeuman eli IDD-lausunnon asteikko.

IDD-arvo	Röntgenkuvantamisella havaittavien kalkkeutuneiden välilevyjen määrä
IDD0, puhdas	Ei muutoksia
IDD1, lievä	1 – 2 osittain tai kokonaan kalkkeutunutta välilevyä
IDD2, keskivaikea	3 – 4 osittain tai kokonaan kalkkeutunutta välilevyä
IDD3, vaikea	5 tai enemmän osittain tai kokonaan kalkkeutunutta välilevyä

6.1.2 Geenitestaus

12*FGF4*-retrogeenin esiintymisellä on todettu olevan yhteys varhaisten välilevyrappeumamuutoste esiintymiseen kondrodystrofiisilla koirilla (Bruun ym. 2020, Bianchi ym. 2023, Reunanen ym. 2023) ja 12*FGF4*-retrogeenin insertion on havaittu lisäävän välilevysairauden riskiä rodusta riippuen 5–15-kertaisesti (Batcher ym. 2019). Välilevysairauden tausta on monitekijäinen (Bianchi ym. 2023, Reunanen ym. 2023), mutta välilevyrappeuman rooli välilevysairauden taustalla on merkittävä ja sen vastustaminen 12*FGF4*-retrogeenin karsinnan avulla olisi selkeä keino vähentää välilevysairautta roduissa, joissa kondrodystrofiaa esiintyy.

Kaupallisella DNA-testillä pystytään toteamaan koiran 12*FGF4*-retrogeenin insertion kopiomäärä (Bruun ym. 2020). Tutkimuslaboratoriot käyttävät 12*FGF4*-retrogeenikopiosta termiä CDDY ja normaalista geenialleelistä termiä N (Bannasch ja Bellone 2020). Yksilö saa perimänsä sekä äidiltä että isältään, joten mahdolliset geeniyhdistelmät ovat villityyppinen (N/N, ei retrogeeniä) heterotsygootti (CDDY/N, yksi retrogeenikopio) ja homotsygootti (CDDY/CDDY, kaksi retrogeenikopiota). Suosimalla yhdistelmiä, jotka ovat heterotsygootteja (CDDY/N) tai villityyppisiä yksilöitä (N/N) on mahdollisuus vähentää sairauden ilmentymistä (Mäki ja Kempe 2023). Lopulta retrogeeni saadaan karsittua roduilta kokonaan pois suosimalla vain villityyppisiä yksilöitä (Mäki ja Kempe 2023). Jo yksi 12*FGF4*-retrogeenikopio aiheuttaa välilevyjen rappeutumista ja altistaa välilevysairaudelle, joten roduilla tulisi pyrkiä N/N yhdistelmiin (Brown ym. 2017, Batcher ym. 2019).

Taulukossa 5 esitettyjä jalostusstrategioita on suositeltu rotujen 12*FGF4*-retrogeenin alleelifrekvenssien eli esiintymisen suhteen (Bannasch ja Bellone 2020, Mäki ja Kempe 2023). Rodut, joissa geenimuunnos on fiksoituneena (kaikki yksilöt CDDY/CDDY), eivät hyödy jalostuksesta retrogeenin suhteen (Bannasch ja Bellone 2020). Näille roduille ainoa vaihtoehto 12*FGF4*-retrogeenin vähentämiseksi on tuoda alleelivaihtelua rotuun roturisteytysten kautta (Bianchi ym. 2023). Roturisteytyksissä kuuluu kaksi sukupolvea, jotta saavutetaan välilevysairausriskin pienenemistä roduilla, joilla retrogeeni on fiksoituneena (Mäki ja Kempe 2023). Kun retrogeenin suhteen homotsygootti yksilö yhdistetään villin tyyppin yksilön kanssa, kaikki jälkeläiset kantavat retrogeeniä (CDDY/N). Jos näitä ensimmäisen polven risteytyksiä

tehdään useampia, risteyttämällä niiden jälkeläisiä keskenään voidaan saada *12FGF4*-retrogeenin suhteen normaaleja yksilöitä (Mäki ja Kempe 2023).

Taulukko 5. Jalostusstrategiat rodussa esiintyvän *12FGF4*-retrogeenin alleelifrekvenssin suhteen (Bannasch ja Bellone 2020).

<i>12FGF4</i> -retrogeenin alleelifrekvenssi	Jalostusstrategia
< 0.25	Retrogeeni voidaan karsia rodusta pois yhdessä sukupolvessa geenitestin avulla.
0.25 - 0.50	Retrogeenin karsiminen tulisi tehdä useiden sukupolvien aikana ja käyttää toisena osapuolena villityyppejä koiria.
> 0.5	Retrogeenin karsiminen tulisi tehdä hitaasti, useiden sukupolvien aikana.
1	Retrogeenin karsinta ei ole mahdollista ilman roturisteytyksiä.

6.1.3 Seulontamenetelmien vertailu

Nykytutkimuksen mukaan välilevysairauden vastustamiseksi jalostuksessa tulisi suosia koiria, joilla esiintyy vähemmän kopioita välilevyrappeumaa aiheuttavasta *12FGF4*-retrogeenistä (Brown ym. 2017, Batchter ym. 2019, katsauksessa Dickinson ja Bannasch 2020, Bianchi ym. 2023, Mäki ja Kempe 2023). Rotujen geenitestausta tulisi lisätä, jotta *12FGF4*-retrogeenin suhteen normaalit jalostukseen soveltuvat yksilöt voidaan löytää (Batchter ym. 2019). Bianchi ym. (2023) havaitsivat tutkimuksessaan, että koirilla, joilla ei ollut *12FGF4*-retrogeenin insertiota, ei ollut myöskään yhtään kalkkeutunutta välilevyä. Tutkimuksen mukaan tämän tulisi olla jalostuksessa looginen päämäärä, mihin tulisi pyrkiä, jos välilevyrappeuma ja välilevysairaus halutaan karsia pois rodusta (Bianchi ym. 2023). Tutkimuksissa on viitteitä, että *12FGF4*-retrogeenikopioiden määrällä on lisäävää vaikutusta röntgenkuvissa havaittavien kalkkeutuneiden välilevyjen lukumäärään (Batchter ym. 2019, Bianchi ym. 2023). Vastaavasti valitsemalla jalostukseen koiria, joilla on vähemmän röntgenkuvantamisella havaittuja kalkkeutuneita välilevyjä, voidaan saada epäsuorasti vähennettyä myös *12FGF4*-retrogeenin esiintymistä rodussa (Mäki ja Kempe 2023). Välilevyrappeuman taustan ollessa monitekijäinen, voidaan kalkkeutumastatuksen mukaan jalostamalla saada myös muita sairauden taustalla vaikuttavia tekijöitä karsittua *12FGF4*-retrogeenin lisäksi (Mäki ja Kempe 2023). Röntgenkuvantamisseulonnalla saavutetuista tuloksista on saatavilla vain yksi suomalainen

tutkimus, eli aineisto on hyvin rajallista (Lappalainen ym. 2015). Kyseisessä tutkimuksessa analysoitiin vuosien 1998-2015 välillä Suomen Kennelliiton ja Suomen mäyräkoiraliiton tietokantoihin tallennettuja mäyräkoirien selän röntgenkuvantamistuloksia. Tutkimuksessa havaittiin positiivisina muutoksina pieni nousu mäyräkoirien jalostusarvoissa ja pieni lasku mäyräkoirien keskimääräisissä kalkkeutumastatuksissa. Tutkimuksen tulosten analysointia rajoitti se, että alle 10%:a suomalaisista rekisteröidyistä mäyräkoirista oli röntgenkuvattu ja jalostukseen on käytetty myös mäyräkoiria, joilla on useampi kalkkeutunut välilevy (Lappalainen ym. 2015).

Geenitestauksen avulla tehtävän seulonnan ongelmakohtana ovat *12FGF4*-retrogeenin suhteen fiksoituneet tai melkein fiksoituneet rodut, sillä näissä roduissa ei ole retrogeenin suhteen normaaleja yksilöitä jalostukseen käytettäväksi (Bruun ym. 2020, Mäki ja Kempe 2023). Näin ollen roduissa, joissa *12FGF4*-retrogeeni on kokonaan tai melkein fiksoitunut, voidaan jalostusvalintaa tehdä vain röntgenseulontatutkimuksen avulla (Bruun ym. 2020). *12FGF4*-retrogeenin suhteen fiksoituneilla roduilla voidaan röntgenseulonnan avulla tehtävällä jalostuksella saada vähennettyä roduista muita välilevyrappeuman taustalla vaikuttavia tekijöitä, mutta ei *12FGF4*-retrogeeniä (Mäki ja Kempe 2023). Koska *12FGF4*-retrogeenin tiedetään olevan suurin riskitekijä välilevysairauden esiintymiselle, on epäselvää, kuinka hyvin röntgenkuvantaminen seulontamenetelmänä voisi vähentää välilevysairauden riskiä näillä retrogeenin suhteen fiksoituneilla roduilla (Mäki ja Kempe 2023). Bianchi ym. (2023) toteavat tutkimuksessaan roturisteytysten olevan mahdollinen keino alleelivaihtelun tuomiselle *12FGF4*-retrogeenin suhteen fiksoituneille roduille.

Röntgenkuvantamisen herkkyyttä kalkkeutumien havaitsemisessa ja menetelmän toimivuutta välilevyrappeuman seulontakeinona on epäilty (Rohdin ym. 2010). Uudemmissa tutkimuksissa röntgenkuvantamistutkimuksen herkkyyden välilevykalkkeutumien havaitsemisessa on todettu olevan myös selkeästi CT-kuvantamista matalampi (Rosenblatt ym. 2018, Stigen ym. 2019, Formoso ym. 2023). Toisaalta röntgenkuvantamisella havaittavien välilevykalkkeutumien lukumäärän on osoitettu tutkimuksissa olevan hyvin assosiaatiossa välilevysairauden riskin kanssa, mikä indikoi välilevykalkkeutumien röntgenkuvantamisen olevan riittävä seulontamenetelmä röntgenkuvantamisen herkkyydestä riippumatta (Jensen ym. 2008, Lappalainen ym. 2001, Lappalainen ym. 2014, Bruun ym. 2020). Lisäksi röntgenkuvantamisella

havaittavien välilevykalkkeutumien lukumäärän on myös havaittu korreloivan hyvin MRI-kuvantamisella määritettyä välilevyjen rappeuma-astetta nuorilla mäyräkoirilla (Reunanen ym. 2023).

Lyhytraajaisuus kuuluu usealla kondrodystrofialle alttiilla rodulla rotumääritelmään, joten *12FGF4*-retrogeenin karsimisen vaikutusta koirien fenotyyppiin on myös tutkittu (Bannasch ym. 2022). Batcher ym. (2019) havaitsivat genotyypityksessään 40 koirarotua, joilla esiintyy kondrodystrofiaa, joista 23:lla koirarodulla esiintyi myös *18FGF4*-retrogeeniä eli kondrodysplasiaa. Kondrodystrofian vaikutus raajojen pituuteen on havaittu olevan selkeästi vähäisempää verrattuna kondrodysplasiaan (Brown ym. 2017, Bannasch ym. 2022). Näin ollen *12FGF4*-retrogeenin karsiminen rodusta ei nykytutkimusten mukaan vaikuttaisi kovin merkittävästi raajojen pituuteen roduilla, joilla esiintyy myös *18FGF4*-retrogeenin insertiota (Bannasch ym. 2022). Aiheesta tarvittaisiin vielä lisätutkimusta.

6.2 Jalostuksen keinot

6.2.1 Jalostus yleisesti

Suomessa Kennelliitto määrittää yleisessä jalostusstrategiassaan suuntaviivat koirien jalostukselle. Rotujärjestöjen jalostustoiminta perustuu rodulle määritettyyn jalostuksen tavoiteohjelmaan (JTO) sekä perinnöllisten vikojen ja sairauksien vastustusohjelmaan (PEVISA). Rotujärjestöt vastaavat JTO:n ja PEVISA-ohjelman anomisesta rodulle, jotka hyväksytään Kennelliiton jalostustieteellisessä toimikunnassa (Suomen Kennelliitto 2024g). JTO on pakollinen kaikille roduille, jossa viimeisen viiden vuoden yhteenlaskettu rekisteröintimäärä on yli 50 koiraa, ja ohjelma tulee uusia kymmenen vuoden välein. Jalostuksen tavoiteohjelma antaa tietoa rodun luonneominaisuuksien lisäksi rodun terveystilanteesta ja sisältää rodun jalostustavoitteet ja suositukset mm. jalostuskoirien terveystarkastuksista (Suomen Kennelliitto 2024h). PEVISA-ohjelma on yksi JTO:n työkaluista, ja sillä varmistetaan, että perinnölliset sairaudet saadaan rodussa hallintaan. Kun rodulla on PEVISA-ohjelma, tulee jalostuksessa käytettävien koirien täyttää PEVISA:n määrittämät ehdot astutushetkellä, jotta pennut voidaan rekisteröidä. PEVISA-ehdot voivat määrittää mm. raja-arvoja jalostuskoirien terveystuloksille ja rajoittaa koiralle rekisteröitävien jälkeläisten määrää (Suomen Kennelliitto 2024i).

Suomessa välilevyrappeuman röntgenseulontatutkimus on mukana PEVISA-ohjelmassa welsch corgeilla, mäyräkoirilla ja ranskanbulldogeilla (Suomen Kennelliitto 2024j). Muilla roduilla IDD-lausunto ei ole mukana rotujen PEVISA-ohjelmassa ja selän röntgenkuvantaminen on vapaaehtoista.

6.2.2 Jalostussuositukset tulevaisuudessa

Suomessa Luonnonvarakeskus on laatinut Ruokaviraston ja maa- ja metsätalousministeriön kanssa yhteistyössä kolmiosaisen selvityksen ”Eläinjalostukseen liittyvän eläinsuojelulainsäädännön toimeenpanon tehostaminen” (Ruokavirasto 2023). Selvityksen osat II ja III käsittelevät koirien jalostusta, siihen liittyviä ongelmia ja mahdollisia puuttumiskeinoja näihin ongelmiin (Mäki ja Kempe 2020, Mäki ja Kempe 2023). Osa II keskittyy niihin hyvinvointihaittoihin, jotka vaativat eläinsuojelulain kiireellisintä toimeenpanoa, pääasiassa koirien brakykefaalisen ulkomuodon aiheuttamiin terveysongelmiin (Mäki ja Kempe 2020). Selvityksen kolmannessa osassa käsitellään muut koirien hyvinvointihaittaa aiheuttavat sairaudet ja ongelmat, joihin myös ennenaikainen välilevyrappeuma ja välilevysairaus kuuluvat (Mäki ja Kempe 2023). Molempia näistä selvityksistä on hyödynnetty uuden eläinten hyvinvointilainsäädännön valmistelussa (Ruokavirasto 2023). Selvityksessä määritellään eläinten hyvinvointilainsäädännön vaatimukset täyttäviä valvontakriteerejä ja raja-arvoja perinnöllisille sairauksille, jotka aiheuttavat koirille merkittävää hyvinvointihaittaa (Mäki ja Kempe 2020, Mäki ja Kempe 2023). Selvityksen kolmannessa osassa on asiantuntijoiden ja viranomaisten kanssa yhteistyössä laaditut ehdotukset jalostusrajoituksista kondrodystrofian aiheuttamalle varhaiselle välilevyrappeumalle (Mäki ja Kempe 2023).

Jalostuksen ehdotetut kriteerit välilevyrappeuman ja välilevysairauden suhteen olisivat seuraavat: koira, jolla on todettu välilevytyrä tai halvaus tai koira, jonka tutkimustulos osoittaa välilevysairauden tai vian vakavan asteen (IDD3) ei saa käyttää jalostukseen (Mäki ja Kempe 2023). Jos koira kuuluu rotuun, jalostuslinjaan tai koiratyyppiin, jolla esiintyy *12FGF4*-retrogeenin insertiota ja välilevytyriä, tai jonka taustalla on tällaisia rotuja, tulee koiralle hankkia DNA-testitulokset tai IDD-röntgenlausunto ennen jalostusta. Jos koira on geenitestin mukaan terve (N/N), se ei tarvitse röntgenlausuntoa. Jos koiralla esiintyy 1 tai 2 kromosomin *12FGF4*-

retrogeenikopiota, se tarvitsee myös röntgenlausunnon. Siirtymäkauden ajaksi jalostuksen raja-arvoiksi IDD-lausunnon tuloksista on ehdotettu taulukossa 6 esitettyä pohjaa. Siirtymäkauden jälkeen kriteerit voisivat kiristyä. Koiran iän tulee olla röntgenkuvaushetkellä 24-48 kk (Mäki ja Kempe 2023).

Selvityksessä linjataan, että roduissa, joissa *12FGF4*-retrogeeni on fiksoituneena, tulisi toteuttaa röntgenseulontaan perustuvaa jalostusohjelmaa. Raportissa todetaan myös, että kalkkeutumien röntgenseulonnalla ei todennäköisesti saada estettyä välilevyrappeumaa ja välilevytyrän aikaansaamia halvauksia riittävän tehokkaasti, ja lopulta retrogeenin karsinta on ainoa keino tehokkaaseen muutokseen. Jos jalostusohjelma ei vähennä sairauden esiintymistä parin sukupolven aikana selvästi, olisi roturisteytykset ainoa hyväksyttävä vaihtoehto jalostuksen jatkamiselle (Mäki ja Kempe 2023).

Taulukko 6. Esitetyt raja-arvot IDD-lausunnon saaneiden koirien jalostukselle. Sallitut yhdistelmät on merkattu taulukkoon vihreällä ja kielletyt punaisella. Oranssiksi merkattua yhdistelmää ei suositella. Taulukko on koostettu Mäki ja Kempe (2023) mukaan.

isä / emä	IDD0	IDD1	IDD2	IDD3
IDD0				
IDD1				
IDD2				
IDD3				

7 POHDINTA

Työn tavoitteena oli tietoisuuden lisäämisen ohella selvittää erityisesti välilevykalkkeutumien röntgenkuvantamisen ja *12FGF4*-retrogeenin geenitestauksen soveltuvuutta välilevyrappeuman seulontamenetelminä. Välilevyrappeuman seulontaan on ehdotettu myös muita kuvantamismenetelmiä, joiden soveltuvuutta työssä lisäksi arvioitiin.

Suomessa ja muissa pohjoismaissa välilevyrappeuman seulontamenetelmät ovat jo useamman kymmenen vuoden ajan perustuneet kalkkeutuneiden välilevyjen röntgenkuvantamiseen (Lappalainen ym. 2014). Kalkkeutumien havaitsemiseen perustuvilla seulontamenetelmillä olisi mahdollista onnistua välilevyrappeuman vastustamisessa, jos jalostukseen valittaisiin koiria, joilla havaitaan vain vähän välilevykalkkeutumia ja lopulta koiria, joilla ei havaita ollenkaan kalkkeutuneita välilevyjä, mutta tähän mennessä tarvittavaa jalostuspainetta ei ole ollut. Välilevykalkkeutumien röntgenkuvantamistutkimus on tullut jalostusvaatimukseksi mäyräkoirille ja welsh corgeille päivitettyjen PEVISA-ohjelmien myötä vuoden 2025 alusta alkaen (Suomen kennelliitto 2024j). Välilevykalkkeutumien röntgenkuvantamistutkimus on jalostusvaatimuksena lisäksi ranskanbulldogeilla (Suomen kennelliitto 2024j).

Röntgenkuvantamisen korvaajaksi välilevyrappeuman seulonnassa on ehdotettu myös CT- ja MRI-kuvantamista (Rosenblatt ym. 2018, Formoso ym. 2023). CT-kuvantaminen on herkempi menetelmä kalkkeutumien havaitsemisessa verrattuna röntgenkuvantamiseen (Rosenblatt ym. 2018, Stigen ym. 2019, Formoso ym. 2023) ja MRI-kuvantamisella voidaan sen sijaan havaita rappeumamuutokset varhaisemmin, jo ennen kalkkeutumamuutoksia. Tutkimuksissa on kuitenkin todettu, että röntgenkuvantamisella havaittujen välilevykalkkeutumien määrä kuvastaa hyvin välilevytyrän riskiä (Jensen ym. 2008, Lappalainen ym. 2001, Lappalainen ym. 2014, Bruun ym. 2020) ja MRI-kuvantamisella varmistettua välilevyjen kokonaisrappeuma-astetta (Reunanen ym. 2023). Toisaalta CT- ja MRI-kuvantaminen ovat vaikeammin saavutettavissa kuin röntgenkuvantamistutkimus, joka pystytään suorittamaan miltei jokaisella perusvarustellulla pieneläinklinikalla. Röntgenkuvantaminen on myös edullisempi vaihtoehto verrattuna CT- ja MRI-tutkimuksiin ja CT-kuvantaminen lisäksi myös koirien säteilyrasitusta röntgenkuvantamiseen verrattuna. Lisäksi MRI-kuvantaminen vaatii potilaan olevan yleisanestesiassa, kun taas röntgen- ja CT-kuvantaminen voidaan suorittaa rauhoituksessa

(Rosenblatt ym. 2014). Nämä seikat puoltavat röntgenkuvantamista riittävänä kuvantamismenetelmänä jalostuskoirien kalkkeutumastatuksen määrittelyssä ja välilevyrappeuman seulonnassa.

Geenitestin saapuminen markkinoille on mahdollistanut uuden lähestymistavan välilevyrappeuman vastustamiselle röntgenkuvantamisen rinnalle. Geenitestaus on myös hieman nopeampi ja edullisempi menetelmä koirien kondrodystrofia-statuksen määrittämiselle, ja se ei vaadi eläimen rauhoittamista kuten röntgenkuvantaminen. Laajalla *12FGF4*-geenitestauksella on merkittävä rooli välilevyrappeuman ja välilevysairauden vastustamisessa ja alttiiden rotujen tunnistamisessa. Geenitestauksen avulla on havaittu jo 89 koirarotua tai rotumuunnosta, joilla esiintyy kondrodystrofiaa (Donner ym. 2023). Tämä on merkittävästi suurempi kuin Batcher ym. (2019) aiemmin raportoima kondrodystrofialle alttiiden rotujen määrä, joka alleviivaa laajan geenitestauksen merkitystä. Mitä laajemmin rotuja ja rodun yksilöitä testataan, sitä tarkempaa tietoa saadaan rodun normaalien yksilöiden määrästä *12FGF4*-retrogeenin suhteen. Tämä perimältään normaalien yksilöiden määrän tunnistaminen on tärkeä tieto välilevyrappeuman mahdollisten jalostusstrategioiden valinnan kannalta. Parhaimmillaan kondrodystrofia saadaan karsittua rodusta yhdessä sukupolvessa, valitsemalla vain villityypisiä yksilöitä jalostukseen (Bannasch ja Bellone 2020).

Ongelmakohtaan välilevyrappeuman vastustamisessa geenitestauksen avulla aiheuttaa *12FGF4*-retrogeenin suuri esiintymisfrekvenssi osassa koiraroduista (Batcher ym. 2019, Bruun ym. 2020). Suuri esiintymisfrekvenssi vaikeuttaa retrogeenin karsimista, sillä jalostuksessa on otettava huomioon myös rodun geneettisen monimuotoisuuden säilyminen. *12FGF4*-retrogeenin suhteen fiksoituneissa roduissa ainoaksi seulontakeinoksi välilevyrappeuman vastustamiselle jää kalkkeutuneiden välilevyjen seulontatutkimus. Fiksoituneissa roduissa seulomalla jalostukseen koiria, joilla esiintyy vähemmän välilevykalkkeutumia, voidaan rodusta saada karsittua muita välilevyrappeumaan vaikuttavia tekijöitä, mutta ei *12FGF4*-retrogeeniä (Mäki ja Kempe 2023). Koska *12FGF4*-retrogeenin roolin välilevyrappeuman taustalla tiedetään olevan merkittävä, on epäselvää, kuinka hyvin pelkällä röntgenkuvantamistutkimuksella saadaan muutosta aikaiseksi (Mäki ja Kempe 2023). Roturisteytyksen mahdollisuus jalostuksen apuvälineenä tulisi ottaa huomioon näissä *12FGF4*-retrogeenin suhteen fiksoituneissa roduissa (Bianchi ym. 2023). Suomessa on tehty useita onnistuneita roturisteytysprojekteja 90-luvun loppupuolelta alkaen (Kennelliitto 2024k).

Roturisteytykset tulisikin nähdä mahdollisena keinona tuoda alleelivaihtelua rotuun ja sen myötä rotujen terveemmän ja monimuotoisemman tulevaisuuden mahdollistajana. Ennen roturisteytysten miettimistä olisi tärkeää lisätä kondrodystrofialle alttiiden rotujen seulonta-aktiivisuutta, jotta rodun todellinen terveystilanne kondrodystrofian suhteen saataisiin selville. Kun geenitestituloksia on kertynyt lisää, vaihtelua *12FGF4*-retrogeenin alleelifrekvensseissä on havaittu myös yleisesti kondrodystrofian suhteen lähes fiksoituneeksi ajatelluissakin roduissa, kuten karkeakarvaisissa mäyräkoirissa (Bruun ym. 2020).

Geenitestauksen rajoitteena on myös välilevyrappeuman geneettiseen taustaan liittyvä puutteellinen tutkimusaineisto. Yleisesti koirien välilevyrappeuman genetiikkaan keskittyvää tutkimusta on saatavilla niukasti. Lisää aineistoa tarvittaisiin ehdottomasti sairauden geneettisen taustan ja rappeutuneiden välilevyjen histopatologisten muutosten välisestä yhteydestä. Tällä hetkellä *12FGF4*-retrogeenin suhteen heterotsygoottien yksilöiden välilevyjen histopatologiasta ei ole saatavilla tutkimustietoa, ja homotsygoottien koirien histopatologisista välilevyrappeumamuutoksista on julkaistuna vain kahden koiran osalta tutkimus (Murphy ym. 2019). Useat välilevyrappeuman genetiikkaan viittaavat tutkimukset perustuvat välilevykalkkeutumien esiintymiseen röntgenkuvissa tai CT-kuvissa (Batcher ym. 2019, Bianchi ym. 2023, Bruun ym. 2020), jotka kertovat välilevyrappeuman esiintymisestä vain epäsuorasti kalkkeutumisen ollessa välilevyjen rappeutumisen seurausta. Välilevykalkkeutumiin perustuvien tutkimusten tulosten analysointia vaikeuttaa myös välilevykalkkeutumien katoamistaipumus koiran ikääntyessä (Stigen 1996, Jensen ja Arnberg 2001, Jensen 2001, Lappalainen ym. 2014), jonka vuoksi myös standardoiduille välilevykalkkeutumien seulontatutkimuksille on asetettu 24-42kk:n ikäsuositus (Lappalainen ym. 2014). Tässä iässä kalkkeutumien määrän on havaittu olevan korkeimmillaan (Jensen ja Arnberg 2001, Lappalainen ym. 2014). Jotta tutkimustulokset olisivat vertailukelpoisia, tulisi tutkimusasetelmassa ottaa huomioon röntgenkuvantamistutkimukselle suositeltu ikäjakauma. Suositeltua laajemman ikäjakauman lisäksi osassa välilevykalkkeutumiin liittyvistä tutkimuksista aineisto koostuu välilevytyräpotilaista (Rohdin ym. 2010, Batcher ym. 2019). Välilevyn tyräytyminen voi itsessään vähentää välilevykalkkeutumien esiintymistä (Jensen 2001), joka vääristää kalkkeutumastatuksen luotettavuutta tyräpotilailla. Välilevykalkkeutumien seulontamenetelmissä selkäranka myös röntgenkuvataan kliinisiä välilevytyräpotilailla kattavammin standardoidun välilevykalkkeutumien röntgenkuvausprotokollan mukaisesti (Lappalainen ym. 2001, Rosenblatt 2014). Laadukkaita tutkimuksia asetelmassa, jossa tutkimukseen osallistuvien koirien ikäjakauma ja kliininen terveys on otettu huomioon ja

kuvausprotokolla olisi standardoitu, tarvittaisiin lisää luotettavien tulosten saamiseksi välilevyrappeumasta ja sen genetiikasta. Magneetikuvantamistutkimuksella voidaan havaita varhaisia välilevyrappeumamuutoksia melko luotettavasti, sillä se korreloi hyvin histologisesti todettujen välilevyrappeumamuutosten kanssa (Kranenburg ym. 2013). Magneetikuvantaminen voisi mahdollistaa rappeumamuutosten ja sen geneettisen taustan yhteyden tarkemman ja laajemman tutkimuksen tulevaisuudessa. Välilevyrappeuman taustan ajatellaan olevan monitekijäinen, sillä välilevyrappeuman aste ei ole suoraan verrattavissa *12FGF4*-retrogeenikopioiden määrään (Bianchi ym. 2023, Reunanen ym. 2023). Muut välilevyrappeuman taustalla vaikuttavat tekijät eivät ole vielä selvillä, ja aihe vaatii lisätutkimusta. Lisäksi valtaosassa välilevyrappeumaan ja välilevytyrään liittyvistä tutkimuksista tutkimusmateriaali koostuu mäyräkoirista (Stigen 1991, Stigen 1995, Stigen 1996, Jensen 2001, Jensen ja Arnberg 2001, Lappalainen ym. 2001, Stigen ja Kolbjørnsen 2007, Jensen ym. 2008, Rohdin ym. 2010, Lappalainen ym. 2014, Lappalainen ym. 2015, Rosenblatt ym. 2018, Stigen ym. 2019, Bruun ym. 2020, Reunanen ym. 2023). Geneettisen taustan ja rappeumamuutosten tutkiminen muillakin koiraroduilla, joissa esiintyy kondrodystrofiaa, voisi tuoda monipuolisempaa tietoa sairauden genetiikasta. Kymmenillä muilla koiraroduilla esiintyy *12FGF4*-retrogeeniä matalammalla alleelifrekvenssillä kuin mäyräkoirilla (Batcher ym. 2019), joiden tutkiminen lisäisi tutkimusasetelmaan heterotsygoottien ja villityyppisten yksilöiden määrää. Toisaalta mäyräkoirista koostuvien tutkimusten tuloksia voidaan luotettavammin vertailla toisiinsa.

Työn tavoitteena oli myös selkeyttää välilevyrappeumaan liittyvää termistöä. Kondrodystrofia -termiin on liittynyt epäselvyyttä, ja rotujen jakautumista kondrodystrofiseen tai ei-kondrodystrofiseen luokkaan ei ole selkeästi määritetty kirjallisuudessa. Myös kondrodysplasia-termiä on käytetty kirjallisuudessa osaltaan päällekkäin kondrodystrofian kanssa. Ennen *12FGF4*-retrogeenin löytymistä vuonna 2017, kondrodystrofiolla on viitattu varhaiselle välilevyrappeumalle alttiisiin koirarotuihin, joilla on tyypillisesti esiintynyt myös lyhyet raajat. Kuitenkin, nykyisen tutkimustiedon mukaan kondrodystrofiaa aiheuttavan *12FGF4*-retrogeenin vaikutus raajojen mittaan on vähäisempää. Voimakkaamman matalaraajaisuuden useassa koirarodussa aiheuttaa *18FGF4*-retrogeenin aikaansaama kondrodysplasia, joka ei nykytutkimuksen mukaan vaikuta varhaisen välilevyrappeuman esiintymiseen. Ennenaikaista välilevyrappeumaa esiintyy siis myös koiraroduissa, jotka eivät ole voimakkaan matalaraajaisia eli kondrodysplastisia, ja toisaalta kaikki matalaraajaiset koirarodut eivät ole alttiita välilevyrappeumalle. Lyhytraajaisuus on useissa rotumääritelmässä haluttu

ominaisuus ja nykytutkimuksen mukaan *12FGF4*-retrogeenin karsiminen roduista, joissa esiintyy lisäksi *18FGF4*-retrogeeniä eli kondrodysplasiaa, ei vaikuttaisi merkittävästi koirien raajojen mittaan (Bannasch ym. 2022). Täten myös *12FGF4*-retrogeenin karsinta roduista kuten mäyräkoira, basset hound, kiinanpalatsikoira tai corgit kohentaisi nykytutkimuksen mukaan rotujen selkäterveyttä vähentäen välilevyrappeuma-alttiutta, mutta roduissa säilyisi *18FGF4*-retrogeenin eli kondrodysplasian aikaansaama lyhytraajaisuus. Aihe vaatisi kuitenkin vielä lisätutkimusta. Lisäksi tulee huomioida, että myös koirien lyhytraajaisuuteen liittyvät rakenteelliset ongelmat (raajojen taipuminen ja kiertyminen, nivelten inkongruenssi) voivat aiheuttaa koiralle terveyshaittoja, jotka tulisi myös ottaa huomioon lyhytraajaisten koirien jalostusvalinnoissa (Mäki ja Kempe 2023). Kirjallisuudessa englanninkielinen termi intervertebral disc disease (IDD tai IVDD) kuvastaa suomen kielen termiä välilevysairaus. Englanninkielisissä artikkeleissa tätä termiä käytetään myös usein välilevyrappeumasta, joka olisi mielestäni tärkeä erottaa välilevysairaudesta selkeästi erillisenä terminä, kuten sananmukainen ”intervertebral disc degeneration” ja vakiinnuttaa näille termeille omat lyhenteensä. Välilevyrappeuman ympärillä esiintyvien termien selkeyttäminen olisi tärkeää, jotta aiheeseen liittyvä aineisto olisi yksiselitteisempää ja helpommin lukijan tulkittavissa.

Johtopäätöksenä sekä välilevykalkkeutumien röntgenseulonta että koirien *12FGF4*-retrogeenin geenitestaus ovat toimivia menetelmiä varhaisen välilevyrappeuman seulonnassa, jos menetelmiä käytetään jalostuksen apuvälineenä systemaattisesti ja oikeaoppisesti. Menetelmiä tulisi hyödyntää toisiaan täydentäen ja rotukohtainen terveystilanne huomioiden. Välilevyrappeuman geneettistä taustaa tulisi kuitenkin tutkia vielä kattavammin, ja *12FGF4*-retrogeenin geenitestin soveltuvuutta välilevyrappeuman seulontamenetelmänä uudelleenarvioida tulevaisuudessa laajemman tutkimustiedon pohjalta. Koirien geenitestausta ja välilevykalkkeutumien kuvantamisaktiivisuutta olisi tärkeä saada lisättyä, ja välilevyrappeuman seulonta nostettua osaksi kondrodystrofialle alttiiden rotujen jalostuskriteerejä. Lisäksi jalostuskoirien terveystuloksille tulisi asettaa raja-arvot, jotka ohjaisivat jalostusta terveyden kannalta toivottuun suuntaan. *12FGF4*-retrogeenin suhteen fiksoituneiksi ajateltujen rotujen kohdalla seulonta-aktiivisuuden lisääminen on erityisen tärkeää, jotta rotujen todellinen terveystilanne saadaan selville. Jos koirarotu on *12FGF4*-retrogeenin suhteen fiksoitunut, ja välilevykalkkeutumien röntgenkuvantamisseulonnan avulla ei saada rodun terveyttä kohennettua riittävästi, olisi tärkeä huomioida myös roturisteytyksen mahdollisuus. Järkevillä jalostusvalinnoilla voidaan estää koirien sairastumista, siitä aiheutuvaa kipua, mahdollista leikkaushoitoa ja kustannuksia.

8 LÄHDELUETTELO

Bannasch D, Batchner K, Leuthard F, Bannasch M, Hug P, Marcellin-Little D, Dickinson P, Drögemüller M, Drögemüller C, Leeb T. The Effects of FGF4 Retrogenes on Canine Morphology. *Genes* 2022, 13(2):325. doi: 10.3390/genes13020325

Bannasch D, Bellone R. Managing the Genetics of Chondrodystrophy (CDDY). UC Davis Veterinary Medicine, Veterinary Genetics Laboratory 2020. <https://vgl.ucdavis.edu/news/managing-genetics-chondrodystrophy>, haettu 4.5.2024, päivitetty 1.3.2020.

Batchner K, Dickinson P, Giuffrida M, Sturges B, Vernau K, Knipe M, Rasouliha SH, Drögemüller C, Leeb T, Maciejczyk K, Jenkins C, Mellersh C, Bannasch D. Phenotypic Effects of FGF4 Retrogenes on Intervertebral Disc Disease in Dogs. *Genes* 2019, 10(6):435. doi: 10.3390/genes10060435

Bergknut N, Grinwis G, Pickee E, Auriemma E, Lagerstedt AS, Hagman R, Hazewinkel HA, Meij BP. Reliability of macroscopic grading of intervertebral disk degeneration in dogs by use of the Thompson system and comparison with low-field magnetic resonance imaging findings. *Am J Vet Res* 2011, 72(7):899-904. doi: 10.2460/ajvr.72.7.899.

Bergknut N, Egenvall A, Hagman R, Gustås P, Hazewinkel H, Meij B, Lagerstedt A. Incidence of intervertebral disk degeneration-related diseases and associated mortality rates in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2012. 240(11):1300-1309. doi :10.2460/javma.240.11.1300

Bergknut N, Smolders L, Grinwis G, Hagman R, Lagerstedt A, Hazewinkel H, Tryfonidou M, Meij B. Intervertebral disc degeneration in the dog. Part 1: Anatomy and physiology of the intervertebral disc and characteristics of intervertebral disc degeneration. *Vet J* 2013a. 195(3):282-291. doi: 10.1016/j.tvjl.2012.10.024

Bergknut N, Meij B, Hagman R, de Nies K, Rutges J, Smolders L, Creemers L, Lagerstedt A, Hazewinkel H, Grinwis G. Intervertebral disc disease in dogs - part 1: a new histological grading scheme for classification of intervertebral disc degeneration in dogs. *Vet J* 2013b. 195(2):156-163. doi: 10.1016/j.tvjl.2012.05.027

Bianchi C, Marcellin-Little D, Dickinson P, Garcia T, Li C, Batcher K, Bannasch D. FGF4L2 retrogene copy number is associated with intervertebral disc calcification and vertebral geometry in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers. *Am J Vet Res* 2023. 84(3). doi: 10.2460/ajvr.22.09.0167

Braund K, Ghosh P, Taylor T, Larsen L. Morphological studies of the canine intervertebral disc. The assignment of the beagle to the achondroplastic classification. *Res Vet Sci* 1975. 19(2):167-172.

Brown E, Dickinson P, Mansour T, Sturges B, Aguilar M, Young A, Korff C, Lind J, Ettinger C, Varon S, Pollard R, Brown C, Raudsepp T, Bannasch D. FGF4 retrogene on CFA12 is responsible for chondrodystrophy and intervertebral disc disease in dogs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017, 114(43):11476-11481. doi: 10.1073/pnas.1709082114

Bruun C. S., Bruun C, Marx T, Proschowsky H, Fredholm M. Breeding schemes for intervertebral disc disease in dachshunds: Is disc calcification score preferable to genotyping of the FGF4 retrogene insertion on CFA12?. *Canine Med Genet* 2020. 7(1):18. doi: 10.1186/s40575-020-00096-6

Bushberg J, Seibert J, Leidholdt E, Boone J. The essential physics of medical imaging. 3.p. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pennsylvania, Yhdysvallat 2012.

Cappello R, Bird J, Pfeiffer D, Bayliss M, Dudhia J. Notochordal cell produce and assemble extracellular matrix in a distinct manner, which may be responsible for the maintenance of healthy nucleus pulposus. *Spine* 2006 (Phila Pa 1976). 31(8):873-82. doi: 10.1097/01.brs.0000209302.00820.fd.

Cherrone K, Dewey C, Coates J, Bergman R. A retrospective comparison of cervical intervertebral disk disease in nonchondrodystrophic large dogs versus small dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2004. 40(4):316-320. doi: 10.5326/0400316

Cortes D, Elliott D. The Intervertebral Disc: Overview of Disc Mechanics. Teoksessa: Shapiro I & Risbud M (toim.) The intervertebral disc – Molecular and Structural Studies of the Disc in Health and Disease. Springer, Wien, Itävalta 2014.

da Costa R, De Decker S, Lewis M, Volk H, Canine Spinal Cord Injury Consortium (CANSORT-SCI). Diagnostic Imaging in Intervertebral Disc Disease. *Front Vet Sci* 2020. 7:588338. doi: 10.3389/fvets.2020.588338

Dickinson P, Bannasch D. Current Understanding of the Genetics of Intervertebral Disc Degeneration. *Front Vet Sci* 2020. 7:431. doi: 10.3389/fvets.2020.00431

Donner J, Freyer J, Davison S, Anderson H, Blades M, Honkanen L, Inman L, Brookhart-Knox C, Louviere A, Forman O, Chodroff Foran R. Genetic prevalence and clinical relevance of canine Mendelian disease variants in over one million dogs. *PLoS Genet* 2023. 19(2), e1010651. doi:10.1371/journal.pgen.1010651

Dorn M, Seath IJ. Neuter status as a risk factor for canine intervertebral disc herniation (IVDH) in dachshunds: a retrospective cohort study. *Canine Genet Epidemiol* 2018. 5:11. doi: 10.1186/s40575-018-0067-7

Dyce K, Sack W, Wensing. C. *Textbook of Veterinary Anatomy*. 4.p. Saunders/Elsevier, St. Louis, Missouri, Yhdysvallat 2010.

Fenn J, Olby N, Canine Spinal Cord Injury Consortium (CANSORT-SCI). Classification of Intervertebral Disc Disease. *Front Vet Sci* 2020. 7:579025. doi: 10.3389/fvets.2020.579025

Formoso S, Khan S, Lowrie M, Hughes J, Freeman P. Interobserver agreement of computed tomography in detecting calcified intervertebral discs in comparison with radiography in a population of 13 healthy British Dachshund dogs. *Vet Rec Open* 2023. 10(1):e59. doi: 10.1002/vro2.59

Hansen H. A Pathologic-Anatomical Study on Disc Degeneration in Dog: With Special Reference to the So-Called Enchondrosis Intervertebralis. *Acta Orthop Scand Suppl* 1952. 11:1-130. doi: 10.3109/ort.1952.23.suppl-11.01

Hansen T, Smolders L, Tryfonidou M, Meij B, Vernooij J, Bergknut N, Grinwis G. The Myth of Fibroid Degeneration in the Canine Intervertebral Disc: A Histopathological Comparison of Intervertebral Disc

Degeneration in Chondrodystrophic and Nonchondrodystrophic Dogs. *Vet Pathol* 2017. 54(6):945-952. doi: 10.1177/0300985817726834

Harder L, Galindo-Zamora V, Beyersbach M, Nolte I, Wefstaedt P. Evaluation of canine intervertebral disc degeneration in colour-coded computed tomography. *Ir Vet J* 2015. 68:26. doi: 10.1186/s13620-015-0054-1

Hunter C, Matyas J, Duncan N. The three-dimensional architecture of the notochordal nucleus pulposus: novel observations on cell structures in the canine intervertebral disc. *J Anat* 2003. 202(Pt 3):279-291. doi: 10.1046/j.1469-7580.2003.00162.x

Jensen V. Asymptomatic radiographic disappearance of calcified intervertebral disc material in the Dachshund. *Vet Radiol Ultrasound* 2001. 42(2):141-148. doi: 10.1111/j.1740-8261.2001.tb00917.x

Jensen V, Arnbjerg J. Development of intervertebral disk calcification in the dachshund: a prospective longitudinal radiographic study. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2001. 37(3):274–282. doi: 10.5326/15473317-37-3-274

Jensen V, Beck S, Christensen K, Arnbjerg J. Quantification of the association between intervertebral disk calcification and disk herniation in Dachshunds. *J Am Vet Med Assoc* 2008. 233(7):1090-1095. doi: 10.2460/javma.233.7.1090

Kranenburg H, Grinwis G, Bergknut N, Gahrman N, Voorhout G, Hazewinkel H, Meij B. Intervertebral disc disease in dogs - part 2: comparison of clinical, magnetic resonance imaging, and histological findings in 74 surgically treated dogs. *Vet J* 2013. 195(2):164-171. doi: 10.1016/j.tvjl.2012.06.001

Kunze K, Stein V, Tipold A. Evaluation of the Canine Intervertebral Disc Structure in Turbo Spin Echo-T2 and Fast Field Echo-T1 Sequences in Magnetic Resonance Imaging. *Front Vet Sci* 2019. 6:68. doi: 10.3389/fvets.2019.00068

König H, Liebich H-G. *Veterinary Anatomy of Domestic Mammals. Textbook and Colour Atlas.* 7.p. Thieme, Schattauer, Stuttgart, Saksä 2020.

Lappalainen A, Norrgård M, Alm K, Snellman M, Laitinen O. Calcification of the intervertebral discs and curvature of the radius and ulna: a radiographic survey of Finnish miniature dachshunds. *Acta Vet Scand* 2001, 42(2), 229–236. doi: 10.1186/1751-0147-42-229

Lappalainen A. Tutkimusraportti - Kromosomissa 12 esiintyvän FGF4-retrogeenin yleisyys suomalaisilla ranskanbulldogeilla ja sen yhteys välilevyjen kalkkeutumiseen. 2021. <https://www.kennelliitto.fi/files/suomen-ranskanbulldogit-ry-ja-anu-lappalainen-elt-dos-kromosomissa-12-esiintyvän-fgf4-retrogeenin-yleisyys-suomalaisilla-ranskanbulldogeilla-ja-sen-yhteys-valilevyn-kalkkeutumiseen>, haettu 27.7.2023.

Lappalainen A, Vaittinen E, Junnila J, Laitinen-Vapaavuori O. Intervertebral disc disease in Dachshunds radiographically screened for intervertebral disc calcifications. *Acta Vet Scand* 2014. 56(1):89. doi: 10.1186/s13028-014-0089-4

Lappalainen A, Mäki K, Laitinen-Vapaavuori O. Estimate of heritability and genetic trend of intervertebral disc calcification in Dachshunds in Finland. *Acta Vet Scand* 2015. 57:78. doi: 10.1186/s13028-015-0170-7

Leu D, Vidondo B, Stein V, Forterre F. Recurrence rate of intervertebral disc disease in surgically treated French Bulldogs: a retrospective study (2009–2019). *Acta Vet Scand* 2023. 65:3 doi: 10.1186/s13028-023-00667-0

Mogensen MS, Karlskov-Mortensen P, Proschowsky HF, Lingaas F, Lappalainen A, Lohi H, Jensen VF, Fredholm M. Genome-wide association study in Dachshund: identification of a major locus affecting intervertebral disc calcification. *J Hered* 2011. 102 Suppl 1:S81-S86. doi: 10.1093/jhered/esr021

Moore S, Tipold A, Olby N, Stein V, Granger N, Canine Spinal Cord Injury Consortium (CANSORT SCI). Current Approaches to the Management of Acute Thoracolumbar Disc Extrusion in Dogs. *Front Vet Sci* 2020. 7:610. doi: 10.3389/fvets.2020.00610

Murphy B, Dickinson P, Marcellin-Little D, Batcher K, Raverty S, Bannasch D. Pathologic Features of the Intervertebral Disc in Young Nova Scotia Duck Tolling Retrievers Confirms Chondrodystrophy Degenerative Phenotype Associated With Genotype. *Vet Pathol* 2019. 56(6):895-902. doi: 10.1177/0300985819868731

Mäki K, Kempe R. Eläinjalostukseen liittyvän eläinsuojelulainsäädännön toimeenpanon tehostaminen. Osa II: Alustava selvitys koirien jalostukseen liittyvistä ongelmista ja puuttumiskeinoista. Luonnonvarakeskus, 2020.

Mäki K, Kempe R. Eläinjalostukseen liittyvän eläinsuojelulainsäädännön toimeenpanon tehostaminen: Osa III: Koiranjalostuksen ongelmat ja valvontakriteerit. 2.p. Luonnonvara- ja biotalouden tutkimus 108/2023. Luonnonvarakeskus, Helsinki.

Olby N, Moore S, Brisson B, Fenn J, Flegel T, Kortz G, Lewis M, Tipold A. ACVIM consensus statement on diagnosis and management of acute canine thoracolumbar intervertebral disc extrusion. *J Vet Intern Med* 2022. 6(5):1570-1596. doi: 10.1111/jvim.16480

Ornitz D, Itoh N. The Fibroblast Growth Factor signaling pathway. *WIREs Dev Biol* 2015. 4:215–266. doi: 10.1002/wdev.176

Packer R, Hendricks A, Volk H, Shihab N, Burn C. How Long and Low Can You Go? Effect of Conformation on the Risk of Thoracolumbar Intervertebral Disc Extrusion in Domestic Dogs. *PLoS ONE* 2013. 8(7): e69650. doi: 10.1371/journal.pone.0069650

Packer R, Seath I, O'Neill D, De Decker S, Volk H. DachsLife 2015: an investigation of lifestyle associations with the risk of intervertebral disc disease in Dachshunds. *Canine Genet Epidemiol* 2016. 3:8. doi: 10.1186/s40575-016-0039-8

Parker H, VonHoldt B, Quignon P, Margulies E, Shao S, Mosher D, Spady T, Elkahloun A, Cargill M, Jones P, Maslen C, Acland G, Sutter N, Kuroki K, Bustamante C, Wayne R, Ostrander E. An expressed *fgf4* retrogene is associated with breed-defining chondrodysplasia in domestic dogs. *Science* 2009. 325(5943):995-8. doi: 10.1126/science.1173275

Pfirrmann C, Metzdorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine* 2001 (Phila Pa 1976). 26(17):1873-1878. doi: 10.1097/00007632-200109010-00011

Quignon P, Schoenebeck J, Chase K, Parker H, Mosher D, Johnson G, Lark K, Ostrander E. Fine mapping a locus controlling leg morphology in the domestic dog. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2009. 74:327-333. doi: 10.1101/sqb.2009.74.009

Reunanen V, Jokinen T, Hytönen M, Junnila J, Lappalainen A. Evaluation of intervertebral disc degeneration in young adult asymptomatic Dachshunds with magnetic resonance imaging and radiography. *Acta Vet Scand* 2023. 65:42. doi: 10.1186/s13028-023-00702-0

Rohdin C, Jeserevic J, Viitmaa R, Cizinauskas S. Prevalence of radiographic detectable intervertebral disc calcifications in Dachshunds surgically treated for disc extrusion. *Acta Vet Scand* 2010. 52(1):24. doi: 10.1186/1751-0147-52-24.

Rosenblatt A, Bottema C, Hill P. Radiographic scoring for intervertebral disc calcification in the Dachshund. *Vet J*. 2014. ;200(3):355-361. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.03.023

Rosenblatt A, Lappalainen A, James N, Webster N, Caraguel C. Scorer and modality agreement for the detection of intervertebral disc calcification in Dachshunds. *Acta Vet Scand*. 2018. 60(1):62. doi: 10.1186/s13028-018-0416-2

Ruokavirasto 2023. Selvitys peräänkuuluttaa uusia valvontakriteerejä koirien jalostukseen. <https://www.ruokavirasto.fi/elaimet/lemmikki--ja-harraste-elaimet/uutiset/selvitys-peraanakuuluttaa-uuksia-valvontakriteereja-koirien-jalostukseen/>, haettu 27.7.2023, päivitetty 21.2.2023.

Rossi G, Stachel A, Lynch A, Olby N. Intervertebral disc disease and aortic thromboembolism are the most common causes of acute paralysis in dogs and cats presenting to an emergency clinic. *Vet Rec* 2020. 187(10):e81. doi: 10.1136/vr.105844

Shapiro I ja Risbud M. Introduction to the Structure, Function, and Comparative Anatomy of the Vertebrae and the Intervertebral Disc. Teoksessa: Shapiro I & Risbud M (toim.) The intervertebral disc – Molecular and Structural Studies of the Disc in Health and Disease. Springer, Wien, Itävalta 2014.

Smolders L, Bergknut N, Grinwis G, Hagman R, Lagerstedt A, Hazewinkel H, Tryfonidou M, Meij B. Intervertebral disc degeneration in the dog. Part 2: chondrodystrophic and non-chondrodystrophic breeds. *Vet J* 2013. 195(3):292-9. doi: 10.1016/j.tvjl.2012.10.011.

Stigen Ø. Calcification of Intervertebral Discs in the Dachshund. A Radiographic Study of 327 Young Dogs. *Acta Vet Scand* 1991. 32(2):197-203. doi: 10.1186/BF03546981

Stigen Ø. Calcification of intervertebral discs in the dachshund: a radiographic study of 21 stud-dogs. *Acta Vet Scand* 1995. 36(3):329-334. doi: 10.1186/BF03547678

Stigen Ø. Calcification of intervertebral discs in the dachshund: a radiographic study of 115 dogs at 1 and 5 years of age. *Acta Vet Scand* 1996. 37(3):229-37. doi: 10.1186/BF03548090

Stigen Ø, Ciasca T, Kolbjørnsen Ø. Calcification of extruded intervertebral discs in dachshunds: a radiographic, computed tomographic and histopathological study of 25 cases. *Acta Vet Scand* 2019. 61(1):13. doi: 10.1186/s13028-019-0448-2

Stigen Ø, Kolbjørnsen Ø. Calcification of intervertebral discs in the dachshund: a radiographic and histopathologic study of 20 dogs. *Acta Vet Scand*. 2007. 49(1):39. doi: 10.1186/1751-0147-49-39

Suomen Kennelliitto 2024a. Tallennettavat geenitestit. Lista kennelliiton tietokantaan tallennettavista geenitesteistä. <https://www.kennelliitto.fi/lomakkeet/tallennettavat-geenitestit>, haettu 2.12.2024, päivitetty 8.11.2024.

Suomen Kennelliitto 2024b. Mäyräkoirahalvays ja selkänikamien välilevyjen kalkkeutuminen. <https://www.kennelliitto.fi/mayrakoirahalvaus-ja-selkanikamien-valilevyjen-kalkkeutuminen.>, haettu 16.3.2024.

Suomen Kennelliitto 2024c. Perinnölliset selkämuutokset. <https://www.kennelliitto.fi/kasvatus-ja-terveys/koiran-terveys/perinnolliset-sairaudet-ja-koiran-hyvinvointi/perinnolliset-selkamuutokset>, haettu 16.3.2024, päivitetty 16.3.2021.

Suomen Kennelliitto 2024d. Selkäkuvausohje, lista 1. <https://www.kennelliitto.fi/lomakkeet/selkarangan-kuvausohjeen-liite-1-2>, haettu 25.11.2024.

Suomen Kennelliitto 2024e. Selkärangan kuvauksen suoritus. <https://www.kennelliitto.fi/lomakkeet/selkarangan-rontgentutkimuksen-kuvausohjeet-elainlaakarille>, haettu 16.3.2024.

Suomen Kennelliitto 2024f. Ohje selän muutosten röntgenkuvauksista ja luokituksesta (selkäohje). <https://www.kennelliitto.fi/lomakkeet/ohje-selan-muutosten-rontgenkuvauksista-ja-luokituksesta>, haettu 16.3.2024, päivitetty 16.3.2021.

Suomen Kennelliitto 2024g. Yleinen jalostusstrategia 2024-2028. <https://www.kennelliitto.fi/lomakkeet/kennelliiton-yleinen-jalostusstrategia-2024-2028>, haettu 16.3.2024.

Suomen Kennelliitto 2024h. Jalostuksen tavoiteohjelma on tietopaketti rodun ominaisuuksista ja jalostuksesta. <https://www.kennelliitto.fi/kasvatus-ja-terveys/koiran-jalostus/jalostuksen-tavoiteohjelma-tietopaketti-rodun-ominaisuuksista-ja-jalostuksesta>, haettu 16.3.2024.

Suomen Kennelliitto 2024i. PEVISA ja rotukohtaiset erityisehdot. <https://www.kennelliitto.fi/kasvatus-ja-terveys/koiran-jalostus/pevisa-ja-rotukohtaiset-erityisehdot>, haettu 16.3.2024.

Suomen Kennelliitto 2024j. PEVISA-ohjelmat ja rotukohtaiset erityisehdot. <https://www.kennelliitto.fi/lomakkeet/pevisa-ja-rotukohtaiset-erityisehdot>, haettu 2.12.2024, päivitetty 30.9.2024.

Suomen Kennelliitto 2024k. Roturisteytysprojektit. <https://www.kennelliitto.fi/kasvatus-ja-terveys/koiran-jalostus/roturisteytysprojektit>, haettu 30.8.2024.

Suomen Mäyräkoiraliitto 2024a. Mäyräkoirien jalostustietojärjestelmä MäykkyNet. <https://www.maykkynet.fi> , haettu 2.6.2024, päivitetty 22.3.2024.

Thompson J, Pearce R, Schechter M, Adams M, Tsang I, Bishop P. Preliminary evaluation of a scheme for grading the gross morphology of the human intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)* 1990, 15(5):411-5. doi: 10.1097/00007632-199005000-00012

UC Davis Veterinary Genetics Laboratory 2023. Chondrodystrophy (CDDY and IVDD) and Chondrodysplasia (CDPA). <https://vgl.ucdavis.edu/services/dog/CDDY.php>, haettu 3.11.2024, päivitetty 16.9.2024.