

JIHOČESKÁ UNIVERZITA V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH  
ZEMĚDĚLSKÁ FAKULTA

Studijní program: Speciální zemědělství

Studijní obor: Biologie a ochrana zájmových organismů

Katedra: Katedra genetiky, výživy a šlechtění zvířat

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

**Dědičné choroby nervové soustavy u psů**  
**Inherited diseases of nervous system of dogs**

Vedoucí bakalářské práce: Ing. Lenka Hanusová, Ph.D.

Autor: Jitka Volná

České Budějovice, duben 2013

Prohlašuji, že jsem svou bakalářskou práci vypracovala samostatně, pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě, elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách.

V Českých Budějovicích dne .....

.....

Jitka Volná

## **Poděkování**

Děkuji vedoucí mé bakalářské práce Ing. Lence Hanusové, Ph.D. za vstřícnost, ochotu a čas při poskytování cenných rad a připomínek k textu a za poskytnutí odkazů na odbornou literaturu při tvorbě této bakalářské práce.

## **Abstrakt**

Bakalářská práce obsahuje shrnutí nejdůležitějších a nejzávažnějších onemocnění nervového systému u psů. V úvodu práce je popsán přenos dědičných onemocnění, důvody jejich vzniku a dědičná onemocnění samotná. Střední část je zaměřena na popis anatomie a funkce nervové soustavy u psů. Poslední část bakalářské práce se věnuje samotným chorobám nervové soustavy, jejich genetickému pozadí, klinickým příznakům nemoci, napadeným plemenům, popřípadě léčbě.

## **Abstract**

Bachelor thesis contains a summary of the most important and most serious diseases of the nervous system in dogs. The introduction describes the transmission of hereditary diseases, reasons for their occurrence and hereditary disease itself. The middle part is focused on the description of the anatomy and function of the nervous system in dogs. The last part of the thesis deals with diseases of the nervous system, their genetic background, the clinical signs of the disease, infected breeds, or treatment.

## Obsah

1	Úvod.....	7
2	Cíl práce .....	8
3	Literární přehled.....	9
3.1	Mutace .....	9
3.1.1	Mutace genové .....	10
3.1.2	Mutace chromozomové .....	10
3.1.3	Mutace genomové .....	11
3.2	Mutageny .....	12
3.3	Dědičná onemocnění.....	12
3.4	Dědičnost .....	13
3.4.1	Rozdělení genů .....	13
3.4.2	Typy dědičnosti, vyskytující se u dědičných chorob .....	14
3.5	Nervová soustava u psů .....	15
3.5.1	Skladba mozku psa .....	15
3.6	Nejdůležitější dědičná onemocnění nervové soustavy u psa .....	16
3.6.1	Dědičná polyneuropatie u leondergerů ( Inherited polyneuropathy in Leonberger dogs – ILPN ) .....	17
3.6.2	Narkolepsie.....	17
3.6.3	Syndrom výcvikového kolapsu – EIC.....	18
3.6.4	L-2-HGA (L-2-hydroxyglutarová acidurie) .....	19
3.6.5	Neonatální cerebelokortikální abiotrofie (NCCD) .....	20
3.6.6	Náhlý záchvat agrese - syndrom zuřivosti.....	21
3.6.7	Epizodické upadávání – EFS.....	21
3.6.8	Hereditární nekrotizující myelopatie (ENM) .....	22
3.6.9	Hyperekplexie- úlekové onemocnění .....	23
3.6.10	Epilepsie.....	23
3.6.11	Neonatální encefalopatie (Neonatal encephalopathy with seizures-NEWS) .....	26
3.6.12	Globoidní buněčná leukodystrofie (Krabbeho choroba) .....	26
3.6.13	Neuronální ceroidní lipofuscinoza (NCL) .....	27
4	Závěr .....	29
5	Použitá literatura a zdroje .....	30

# 1 Úvod

Dědičné choroby nervového systému u psů jsem si jako téma pro svou bakalářskou práci vybrala proto, že psi provázejí lidskou historii od dob před naším letopočtem, a jsou tedy jedním z nejdéle domestikovaných druhů zvířat. Další důvod pro zpracování mé práce představuje fakt, že počet psů v České republice, ale i na světě stále stoupá, a s tím stoupají i rizika zvýšení četnosti dědičných onemocnění, zejména s ohledem na faktickou stránku chovatelské práce, která ne vždy probíhá v souladu s nejnovějšími vědeckými a chovatelskými poznatky a často s sebou přináší i nesprávnou implementaci těchto poznatků do praxe.

Každý chovatel by měl být o nemocech, kterými může jeho pes trpět, informován. Současně by měl být schopen se získanými informacemi pracovat v dalším chovu tak, aby zamezil šíření případné dědičné choroby.

Dědičné choroby mohou postihovat všechny soustavy v těle psa. Mezi nejdůležitější tělesné soustavy patří soustava nervová. Ta je postihována celou řadou chorob, často s fatálními důsledky. Mezi nejčastější dědičnou nemoc nervové soustavy patří epilepsie, které se budu společně s dalšími nemocemi nervového systému u psů podrobněji věnovat.

## **2 Cíl práce**

Cílem bakalářské práce je zpracovat kompletní literární studii dědičných chorob nervové soustavy u psů.

Největší pozornost bude věnována chorobám centrálního nervového systému s ohledem na plemenně specifický výskyt jednotlivých chorob.



### 3 Literární přehled

Monogenně genetické choroby jsou důsledkem mutací. Faktor ovlivnění vnějším prostředím zde hraje minimální roli [21].

#### 3.1 Mutace

Mutace je dědičná změna genotypu.

Mutace se dělí na spontánní (vznik chybou reparačního a replikačního systému DNA) a indukované, vyvolané mutageny.

Dále mutace rozdělujeme:

- **podle typu zasažené buňky** na:
  - somatické - zasahují tkáně a orgány, do potomstva se nepřenášejí,
  - gametické - zasahují gamety, přenášejí se na potomstvo,
- **podle vlivu na životaschopnost organismu** na:
  - Vitální - slučitelná se životem, většinou recesivní,
  - letální - neslučitelná se životem,
  - podmíněně letální,
- **podle evoluce** na:
  - výhodné - poskytují určitou výhodu organismu v daném prostředí, ale nemusí se udržet a může z genofondu vymizet,
  - nevýhodné - mají na organismus letální účinek,
  - neutrální - bez nevýhod i výhod, většinou vymizí [44],
- **podle úrovně, na které genetickou informaci ovlivňují**, na:
  - genové
  - chromosomové
  - genomové [4].

### 3.1.1 Mutace genové

Probíhají na úrovni vlákna DNA. Pořadí nukleotidů se mění oproti normální sekvenci. Podle mechanismu vzniku se rozlišují tři typy genových mutací.

Prvním typem je **adice**, která spočívá v zařazení jednoho nebo více nadbytečných nukleotidových párů do řetězce DNA.

Dalším typem je **delece**, kdy se jedná o ztrátu jednoho či více nukleotidových párů oproti normální sekvenci.

Posledním typem genových mutací je **substituce**, která je založena na principu záměny původní báze za bázi jinou. Pokud se zamění pyrimidinová báze za pyrimidinovou nebo purinová za purinovou, tuto situaci označujeme jako transici, pokud dojde k záměně purinové báze za pyrimidinovou či naopak, dochází k transverzi [4].

### 3.1.2 Mutace chromozomové

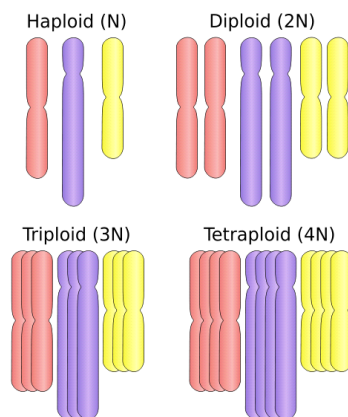
Chromozomy mění svoji strukturu nebo počet. Obecně se označují jako chromozomové aberace. Míra následku závisí na tom, zda je i po strukturní přestavbě množství genetické informace zachováno. Pokud množství zachováno není, projeví se to na fenotypu. Rozlišují se tyto typy:

- Duplikace - znásobení úseku chromozomu,
- Dalece - část chromozomu chybí,
- Inverse - dochází k vyštěpení části chromozomů, převrácení a následnému napojení převrácené části,
- Translokace - část chromozomu vyštěpena a napojena k jinému chromozomu, buď
  - balancovaná - zachováno množství genetické informace v buňce, nebo
  - nebalancovaná - množství není zachováno,
- Fragmentace - krajní případ, vysoký vliv mutagenů, velká chromozomální nestabilita. Vlivem těchto faktorů dochází k rozpadu chromozomů na fragmenty[5].

### 3.1.3 Mutace genomové

Jsou nejrozsáhlejším typem mutací. Jedná se o změnu v samotném genomu. Existuje několik typů, v závislosti na tom, zda se mutace týká celé chromozomální sady nebo jen počtu jednotlivých chromozomů [5].

Prvním typem genomové mutace je polyploidie - stav, kdy dochází ke znásobení celé chromozomální sady. Jedná se o nejrozsáhlejší změnu, kdy se znásobí celá sada. Při normálních podmínkách jsou vyšší organismy diploidní ( $2n$ ), jako polyploidní se označuje jedinec triploidní ( $3n$ ), tetraploidní ( $4n$ ) nebo i více. Stav polyploidie je běžný u některých rostlin, ale u vyšších živočichů a člověka, není slučitelný se životem [4].



Obr. č. 1 - Ploidie a její typy [4]

K dalšímu typu genomové mutace se řadí haploidie - stav, kdy se chromozomální sada redukuje pouze na jednu. Haploidie, které jsou důsledkem mutace, se neslučují se životem u vyšších živočichů [23]. Polyploidie a haploidie jsou znázorněny na obr. č. 1.

Posledním typem je aneuploidie - stav, kdy chybí nebo přebývá některý chromozom z chromozomální sady [4]. V případě, že schází celý chromozomový pár, označuje se tato situace jako nullizómie, pokud schází pouze jeden chromozóm z páru, jde o monozómii. Jestliže je nadbytečný jeden chromozom a v jádru se nacházejí tři homologní páry, jde o trizómii, popřípadě při dalších nadbytečných párech o tetrazómi, pentazómi, atd.

Pokud u vyšších živočichů schází 5% genomu nebo přebývá nad 10%, je tento stav neslučitelný se životem [22].

### 3.2 Mutageny

Jsou to látky, vyvolávající mutaci- poškozují genetickou informaci. Je známé velké množství mutagenů. Existují tři hlavní skupiny: fyzikální, chemické a biologické. Do fyzikálních se řadí například UV či ionizující záření. Mezi chemické patří např. bojové látky, různá barviva, aromatické uhlovodíky, organická rozpouštědla. Tato skupina se považuje za nejrozšířenější a velmi nebezpečnou i proto, že s některými mutagenními chemickými látkami přichází člověk často do styku. Do skupiny biologických mutagenů můžeme zařadit např. některé viry, konkrétně retroviry a ontogenní viry [7].

Příčinou vzniku vrozené vady mohou být vnější vlivy- teratogeny. Teratogeny se rozdělují na chemické (léčiva), fyzikální (radioaktivní záření), biologické (onemocnění matky) [2].

### 3.3 Dědičná onemocnění

*„Dědičná onemocnění jsou nemoci, která jsou přenášena (děděna) v rámci rodiny z rodičů na potomky.“ [45]*

Každá buňka v těle (až na určité výjimky) obsahuje ve svém jádře genetickou informaci, zděděnou od rodičů. Změnou DNA (mutací) v buňkách zárodečné linie vzniká dědičné onemocnění, které se dále přenáší pomocí gamet na další generaci. Toto narušení DNA se může projevit ještě v prenatálním stádiu a způsobit jedinci smrt či trvalé poškození, se kterým se jedinec narodí (vrozené neboli kongenitální onemocnění).

Například epilepsie u psů, ale i další onemocnění se mohou projevovat až po narození jedince, tzn. ne všechny dědičné choroby jsou vrozené. Mutace se dále přenáší pohlavními i nepohlavními chromozomy pomocí pravidel dědičnosti jedinci, kteří jsou schopni se dále rozmnožovat a přežít. Vrozené vady jsou na potomky nepřenosné [64].

### 3.4 Dědičnost

Celkem se rozlišují dva druhy chromozomů:

- gonozomy - pohlavní chromozomy,
- autonomy - nepohlavní (tělní) chromozomy.

Dědičnost genů z nepohlavních chromozomů je pro obě pohlaví stejná - autosomální dědičnost, dědičnost pro pohlavní chromozomy pro obě pohlaví stejná není - gonozomální dědičnost [1].

Geny mohou mít více forem. Takové formy se nazývají alely. O **dědičnost dominantní** se jedná, pokud k projevu určitého znaku stačí pouze jedna alela. Při **recesivní dědičnosti** jsou zapotřebí alely obě. Nemocí, způsobených alelickým postižením, je celá řada. Postiženy jsou alely autozomů či heterochromozomů [24].

#### 3.4.1 Rozdělení genů

Geny můžeme dělit podle jejich účinnosti při realizaci znaku nebo podle jejich funkce.

Podle účinnosti při realizaci znaku rozeznáváme geny:

- monogenní: „Geny velkého účinku, na tvorbě znaku se podílí málo genů (často jen jeden), většinou jde o znak kvalitativní. Jsou rozhodující pro monogenní typ dědičnosti.“
- polygenní: „Geny malého účinku, na tvorbě znaku se podílí více genů, nezanedbatelný je i vliv vnějšího prostředí, většinou ovlivňuje kvantitativní znaky. Jsou rozhodující pro polygenní typ dědičnosti.“ [25]

Podle funkce rozeznáváme geny:

- strukturní: kódují strukturu bílkoviny,
- regulační: podle nich vytvořené bílkoviny regulují expresi strukturních genů, ovlivňují diferenciaci buněk,
- RNA geny: dle nich se syntetizuje tRNA a rRNA [25].

### 3.4.2 Typy dědičnosti, vyskytující se u dědičných chorob

U dědičných chorob se setkáváme s několika typy dědičnosti. Obecně dědičnost rozlišujeme na autozomální (tj. na tu, která je založena na nepohlavních chromozomech), gonozomální (na pohlavních chromozomech), polygenní a multifaktoriální. Jednotlivé typy jsou podrobněji popsány v následujícím textu.

Prvním typem dědičnosti, s níž se lze setkat nejen u dědičných chorob, je **dědičnost autozomální**. Jedná se o dědičnost, při které jsou studované geny uloženy na nepohlavních chromozomech (autozomech). Tato dědičnost se dále rozděluje na dva typy: na autozomálně dominantní a autozomálně recesivní. U autozomálně dominantního typu dědičnosti je pro vznik choroby rozhodující vliv dominantní alely. Existuje 50% šance na předání postižené alely do další generace.

Rozlišuje se dominantní dědičnost úplná a neúplná. Při úplné dědičnosti postačí k rozvoji plného fenotypu jen jedna mutovaná alela. Fenotypový rozdíl mezi heterozygotem s jednou mutovanou alelou a mezi dominantním homozygotem se dvěma mutovanými alelami se nerozlišuje. Častěji se vyskytuje neúplně dominantní dědičnost, kdy lze fenotypový projev homozygota a heterozygota rozlišit [1].

Mezi další typ autosomální dědičnosti patří dědičnost autosomálně recesivní. Samotná recesivní alela příslušnou chorobu nezpůsobí. Fenotypově se choroba projevuje pouze u recesivních homozygotů - obě alely jsou mutovány. Tito jedinci zdědili jednu mutovanou alelu od matky a druhou od otce a rovněž svým potomkům mohou předat pouze mutovanou alelu. Potomci jsou tedy vždy přenašeči nemoci.

*„Důležitým faktem je, že autosomálně recesivní i dominantní typ dědičnosti (podmíněné geny uloženými na nepohlavních chromozomech) mají stejné zákonitosti pro obě pohlaví.“ [1]*

Typ dědičnosti, týkající se genů uložených na pohlavních chromozomech, se označuje jako **gonosomálně dominantní a recesivní dědičnost**.

Na chromozomu X je uložena většina klinicky významných genů, proto se hovoří od X-vázané dědičnosti. Y-vázaná dědičnost se v klinické praxi uplatňuje vzácně [1].

**Polygenní dědičností** se rozumí takový typ dědičnosti, kdy konečný fenotyp nemusí ovlivňovat pouze jeden gen.

Na projevu znaku se může podílet více genů, mezi kterými probíhají vzájemné interakce. Interakce nejsou ovlivňovány zevním prostředím nebo jen minimálně.

Posledním typem je **multifaktoriální dědičnost**. Na vzniku chorob se podílí více faktorů, nejen geny.

### 3.5 Nervová soustava u psů

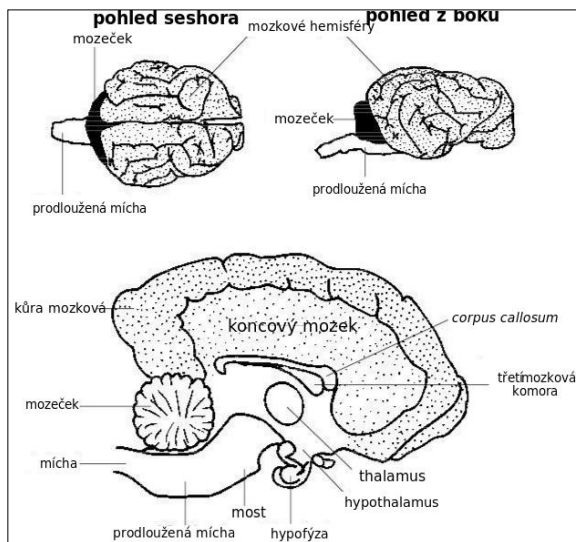
Mozek a hřbetní mícha tvoří centrální nervovou soustavu [9]. Mícha probíhá páteřním kanálem až k sedmému bedernímu obratli. Dále se větví jen na míšní nervy [8]. Mozek psa zpracovává všechny informace, které dostává od smyslů. Pro svou funkci potřebuje tento orgán přísun výživy a kyslíku - to zajišťuje velká tepna, která ze srdce přivádí okysličenou krev. Mozek je chráněn pevnou lebkou. Smyslové informace z receptorů povrchových i vnitřních struktur a ze smyslových orgánů putují periferními nervy do míchy a poté do mozku [9].

Ústřední nervová soustava (mozek a mícha) umožňuje rozlišovat podněty, kombinovat je a reagovat na ně [10]. Mozek se skládá z miliónů buněk (neuronů), z nichž každá má obrovské množství spojů s ostatními buňkami. Po nich se přenášejí informace v podobě elektrických impulsů.

#### 3.5.1 Skladba mozku psa

Mozek psa se skládá z několika částí. Těmito částmi jsou prodloužená mícha, střední mozek, mozeček, mezimozek a přední mozek. Anatomie mozku je znázorněna na obrázku č. 2.

Prodloužená mícha se nachází na rozhraní přední části míchy a na začátku kmene velkého mozku. Je uložena v lebeční dutině. Koordinuje srdeční, zažívací a dýchací činnost psa. Je také sídlem nepodmíněných reflexů.



**Obr. č. 2** – Anatomie mozku psa [8]

Další částí je střední mozek, kde se odehrává regulace složitých pohybů a polohy těla psa při reakci na vnější podněty.

Část, uloženou nad prodlouženou míchou označujeme jako mozeček. Tento řídí a uvádí v činnost svaly. Udržuje rovnováhu těla psa v prostoru při různých činnostech.

Mezimozek tvoří poslední část kmene mozku. Předává podráždění do odpovídajících oblastí podkoří a kůry mozku. Mezimozek je také centrem tepelné regulace a látkové výměny v těle.

Poslední část, složená ze dvou polokoulí, se nazývá přední mozek. Na povrchu těchto polokoulí tvoří několik hustých vrstev nervových buněk mozkovou kůru. Přední mozek vykonává nejsložitější formy reflexní činnosti a je místem vzniku podmíněných reflexů [10].

### 3.6 Nejdůležitější dědičná onemocnění nervové soustavy u psa

Nervová soustava u psů může být postihnuta celou řadou chorob. Nemoci nervové soustavy mohou postihnout mozek, míchu i nervy [48].

Nejčastějšími příčinami vedoucími k onemocnění jsou příčiny infekční, parazitární, traumatické, dietetické.



Dále existuje i příčina genetická, vzniklá na základě mutace genu [49]. Do této doby se prokázalo genetické pozadí jen u několika onemocnění. Ve své práci jsem se zaměřila na nejčastější a nejmávanější z nich.

### **3.6.1 Dědičná polyneuropatie u leonbergerů ( Inherited polyneuropathy in Leonberger dogs – ILPN )**

Polyneuropatií se označuje porucha mnoha nervových vláken, kdy nejviditelněji bývají postiženy nervy dolních končetin [12]. Psi, postižení touto nemocí, trpí zvýšenou nesnášenlivostí zátěže, viditelné to je při chůzi, především nápadným trhavým vysokým chodem zadních končetin. Takto postižení jedinci mohou mít i dýchací problémy, což má za následek změnu štěkotu. Vážný projev nemoci vyvrcholí tím, když pes už nedokáže sám stát [13]. Dochází k výrazné atrofii svalů distálních končetin, dále k slabým až chybějícím pohybům svalů hrtanu a hltanu [11]. Nemoc se nejčastěji projevuje mezi 1-9 rokem [11].

Jedná se o onemocnění s významným rizikovým faktorem pro chromozom X. Faktor, který způsobuje změnu na geneticky rizikovém místě, byl pojmenován *LPNI*. U psů, kteří homozygotně tyto *LPNI* mutace nesou, se polyneuropatie rozvine před třetím rokem života. *LPNI* mutace je příčinou zhruba jedné třetiny případů polyneuropatie u leonbergerů. Chovní psi by měli podstupovat genetické testy, aby se zabránilo plemenitbě jedinců s homozygotní mutací *LPNI*. Heterozygoti *LPNI* mohou být spárováni pouze se psy, u nichž je mutace *LPNI* negativní. Tím se zajistí nerozšiřování homozygotní mutace, která způsobuje těžkou formu nemoci.

Léčba je možná pouze symptomatická. V současné době se provádí molekulárně genetický test, který odhalí mutaci v genu *LPNI*, kolik je ale skutečně mutací, zodpovědných za vznik nemoci, se zatím neví. Plemeno postiženo touto nemocí, se nazývá leonberger [13].

### **3.6.2 Narkolepsie**

Pro narkolepsii (nadměrnou denní spavost) je typický rychlý nástup REM spánku, podmíněný příjmem potravy. Nadměrnou denní spavost vyvolává nervová porucha, která zapříčiňuje nedostatek energie nebo i krátké poruchy vědomí [65].

Příčinou vzniku narkolepsie u psů je pravděpodobně mutace hypocretin 2 receptoru. „*Hypokretin (orexin) je neuroexcitační mediátor, který úzce souvisí s regulačními mechanismy spánku a bdění a uplatňuje se v regulaci energetické homeostázy a při řízení neuroendokrinních funkcí.*“ [36] Nemoc se často nejvíce vyskytuje v momentech zvýšené emoce - před jídlem, při hře, při sexuálních aktivitách. Při záchvatu se pes zhroutlí a náhle upadne do hlubokého REM spánku.

Narkolepsie se může projevit i bez podstatných změn na struktuře mozku. Anatomické zvláštnosti se mohou nacházet na kmeni mozku, avšak klinické příznaky se většinou jeví jako poruchy mozku. Strukturální změny mozku se mohou zjistit vzácně. Toto vážné onemocnění se dědí autozomálně recesivně [37].

Mezi predisponovaná plemena patří labrador, retrívr, dobrman, jezevčík, bígl, trpasličí pudl a bernardýn. Klinické příznaky mají nejčastěji štěňata, ale onemocnění bylo také diagnostikováno u sedmiletých psů [65].

### **3.6.3 Syndrom výcvikového kolapsu – EIC**

EIC je neuromuskulární nemoc, projevující se kolapsovým stavem [15]. Mezi hlavní příznaky kolapsu patří nekoordinovaná, násilná a houpavá chůze. Zadní končetiny nejsou schopné unést váhu těla, a tak je psi tahají za sebou. Někdy přechází svalová slabost i na přední končetiny, potažmo jsou psi zcela neschopni pohybu. Mezi další příznaky patří ztráta rovnováhy, pády či úplný kolaps. Velká část psů ale zůstává čilá a v plném vědomí, menší část je během záchvatu dezorientovaná. Symptomy mají tendenci se zhoršovat 3-5 minut po ukončení cvičení [14]. Počátky příznaků jsou přisuzovány době, kdy se u psa začíná s náročným tréninkem.

Psi, vykazující syndrom výcvikového kolapsu, bývají velmi často popisováni jako dobře osvalení, ve výborné kondici, se spoustou energie a vzrušeným temperamentem. EIC je autozomálně recesivně děděný znak [14]. Pravděpodobně je za vznikem této choroby mutace v genu protein *dynamin 1*. Test se provádí se vzorků krve nebo lícních stěrů [14]. První příznaky mohou být patrné mezi 5. měsícem a 3. rokem života.

Mezi hlavní příčiny se řadí těžký, intenzivní výcvik, kdy kolaps může přijít již po 5 - 20 minutách [16]. Záleží také na počasí, kdy extrémní teploty přispívají ke

kolapsu. Velkou měrou je za kolapsový vztah zodpovědná náročnost tréninku a také vzrušivost psa. Náruživý a vzrušivý charakter hraje velkou roli. EIC je autozomálně recesivně děděný znak [14]. Psi, kteří trpí těmito záchvaty, by měli být připuštěni pouze se zcela zdravými jedinci, dominantními homozygoty. Tím se zajistí, že štěňata nebudou postižena, ale budou přenašeči. Přenašeči jsou ti, kteří mají jednu kopii genu s mutací a jednu bez mutace. Klinicky jsou bez projevů, ale mohou mutovanou kopii dále přenášet, proto by měli být připuštěni jen se zdravými jedinci [15]. Při prvních příznacích selhání je třeba okamžitě zastavit výcvik. Při dodržování určitých pravidel, jako nevystavovat psa přílišnému vzrušení, náročnému tréninku, dokáže pes i nadále fungovat jako domácí zvíře. V opačném případě může při velkém zatížení dojít k úmrtí psa. Léčba znamená vyhýbání se intenzivnímu tréninku a velkému vzrušení. Mezi další způsob léčeni lze zařadit přípravek Fenobarbital, jehož účinek ale není 100% potvrzena [14].

Tato nemoc se projevuje u plemen labradorský retrívr, Chesapeake Bay retrívr, Curly Coated retrívr [15].

### **3.6.4 L-2-HGA (L-2-hydroxyglutarová acidurie)**

*„L-2-HGA (L-2-hydroxyglutarová acidurie) je neurometabolická porucha, pro kterou je charakteristická zvýšená hladina L-2-hydroxyglutarové kyseliny v moči, plazmě a mozkomíšním moku.“ (17) „L-2-hydroxyglutarát je normálně ve zdravém organismu metabolizován na alfa-ketoglutarát. U psů postižených L-2-HGA dochází k hromadění L-2-hydroxyglutarátu v těle, což vede k poškození centrální nervové soustavy.“ [18]*

Mezi klinické neurologické příznaky se řadí například psychomotorické retardace, záchvaty, ataxie [18] - symptomy zahrnují tremor, vratkou chůzi, svalovou ztuhlost po námaze a změny chování. Dalšími projevy mohou být změna chování až částečná demence, kdy se pes hůře orientuje v prostoru [20]. K projevu klinických příznaků dochází nejčastěji mezi 6. měsícem a jedním rokem věku [17]. K diagnostikování nemoci se používá magnetická resonance. Některé příznaky se mohou shodovat s jinými onemocněními a právě MS určí, zda se jedná o L-2-HGA. Změny, prokázané MS, souvisejí s metabolickou či toxickou poruchou šedé hmoty mozkové. [18] Přenos je autozomálně recesivní [17].

**NEGATIVNÍ (CLEAR):** pes má 2 kopie normálního genu, L-2-HGA u něj nevznikne ani nepředá kopii mutovaného genu *L-2-HGA* žádnému potomkovi.

**PŘENAŠEČ ONEMOCNĚNÍ (CARRIER):** pes má jednu kopii normálního genu a jednu kopii mutovaného genu, který způsobuje L-2-HGA. L-2-HGA se u něj nevyvine, ale předá gen *L-2-HGA* 50 % svého potomstva (průměrně).

**POSTIŽENÝ JEDINEC (AFFECTED):** pes má dvě kopie mutovaného genu *L-2-HGA* a je L-2-HGA postižen. V některé fázi života se u něj L-2-HGA vyvine za předpokladu, že bude žít do příslušného věku.

Přenašeči onemocnění by měli být pářeni pouze se zdravými jedinci. U všech jedinců, kteří se mají stát součástí chovu, je vhodné provést dané vyšetření, aby se zabránilo šíření mutace do dalších generací [19]. Jedná se o vážné onemocnění, pro které neexistuje adekvátní léčba [38]. Tato porucha se vyskytuje u stafordšírských bulteriérů [17].

### 3.6.5 Neonatální cerebelokortikální abiotrofie (NCCD)

Novorozenecká cerebelární kortikální degenerace je neurodegenerativní onemocnění. Způsobuje nekrózu Purkyňových buněk v mozečku [30]. „*Purkyňovy buňky jsou velké gangliové buňky hruškovitého tvaru, uložené ve střední vrstvě kůry mozečku. Mají dva silné dendrity, které se mnohonásobně stroměčkovitě větví v povrchových vrstvách mozečkové kůry. Jejich dlouhé axony jdou do bílé hmoty mozečku a končí u buněk mozečkových jader.*“ [31] Ztráta těchto mozečkových buněk vede k poruchám koordinace pohybů.

Mezi klinické příznaky NCCD patří tremor (třes - neúmyslný svalový pohyb), ataxie, spastická paralýza [30] či široce rozkročený postoj [32]. Klinické příznaky se mohou objevit prakticky ihned po narození nebo ve velmi ranném věku. Doba, kdy se projeví, závisí také na typu plemena. U bíglů je nástup kolem 3. týdne věku.

Způsob dědičnosti je autozomálně recesivní, to znamená, že oba rodiče musí nést mutaci, aby se mohlo narodit postižené štěně. Je vhodné předcházet šíření mutaci pomocí genetických testů. Do plemenitby by měli být zahrnuti pouze psi bez mutace nebo přenašeči, kteří se ale musí pářit pouze se zdravými psy. Nemoc se vyskytuje u několika plemen, nejčastěji bígla [32].

### **3.6.6 Náhlý záchvat agrese - syndrom zuřivosti**

Jedná se o vzácné, ale závažné onemocnění. Toto onemocnění je považováno za geneticky dědičnou chorobu, která se u některých plemen vyskytuje více, než u ostatních. U bulteriérů přicházejí záchvaty nejčastěji po probuzení, kdy pes dostává náhlý záchvat nekontrolovatelné zuřivosti. Mimo záchvaty psi bývají hodní, bezproblémoví. Tuto formu agresivního chování nelze ovlivnit výcvikem či změnou chování, protože pes nemůže návaly agrese vědomě ovládat. Medikace může zmírnit příznaky záchvatu, ale samotnou příčinu neodstraní [26].

Je třeba nechat posoudit odborníka, zda pes opravdu trpí touto formou agrese nebo zda je agrese způsobena jinou zdravotní komplikací či pouhým instinktivním chováním jako například ochrana teritoria, kořisti atd. [29].

### **3.6.7 Epizodické upadávání – EFS**

Jedná se o neurologickou poruchu. Je to syndrom svalové ztuhlosti a kolapsu. Onemocnění je často zaměňováno s epileptickými záchvaty. Mezi projevy nemoci patří tuhost v zadních nohou, chození s hlavou dolů a na jednu stranu, nekoordinovanost zadních a předních končetin, křeč, slintání, zatažení předních nohou, v extrémních případech se může projevit chronická bolestivost a ztuhlost. Epizody se spouští v návaznosti na vzrušení, cvičení nebo frustraci. U vážných případů se epizoda může projevit bez spouštěče nebo příznaky mohou být chronické. Příznaky jsou různorodé, a ne vždy dobře rozpoznatelné. Je to recesivně autozomální onemocnění.

Každý pes má jiný průběh nemoci. S věkem se může měnit četnost epizod i samotný průběh. Nelze vyvodit vzor z progresu EFS. Přestože se první příznaky nejčastěji objevují okolo 5. měsíce věku, u některých psů se mohou projevit kdykoli. EFS se vyskytuje ve všech barvách Kavalír španělů i u obou pohlaví [27].

Psi s mírným projevem symptomů obvykle po epizodě pokračují v běžné činnosti. Po těžších a delších projevech symptomů mohou psi lapat po dechu, zejména některá štěňata potřebují delší čas na uklidnění. S věkem si psi dokáží na epizody zvyknout. K potvrzení diagnózy slouží molekulárně genetický test. Provádí

se ze vzorků krve metodou sekvenování [28]. Sekvenováním DNA se rozumí chemické pochody, zjišťující pořadí nukleových bází [63].

Nemoc byla zpozorována u Kavalír King Charles španělů [27].

### **3.6.8 Hereditární nekrotizující myelopatie (ENM)**

Hereditární nekrotizující myelopatie je onemocnění způsobující progresivní degeneraci míchy. Bílá hmota krční míchy je nejvíce postiženým místem [34]. Na vině je chybný autoimunitní systém, který produkuje protilátky, jež napadají vlastní tělo. Po čase dojde k přerušení nervových vláken a pes ztrácí pohyblivost a cit [35].

Mezi příznaky, které mohou značit počínající nekrotizující myelopatii, patří náhlá slabost v pánevních končetinách, nestabilní chůze, ztráta rovnováhy, zakopávání, obtížné vstávání, později je patrná také svalová atrofie, až dojde k úplnému ochrnutí [35]. Progresivní paralýza začínající na pánevních končetinách postupně vede k úmrtí zvířete. Po ochrnutí je zvíře náchylné na selhání důležitých orgánů - srdce, ledvin, plic.

Toto závažné onemocnění se projevuje již v raném věku, nejčastěji před prvními narozeninami. Příznaky se stále zhoršují a mnoho zvířat musí být utraceno do 2. roku věku.

Dědičnost je autozomálně recesivní [33]. Předpokládá se, že 15 % - 20 % psů plemene Holandský Kooikerhondje jsou nosiči EMG genu. Takto vysoké procento je důvodem, proč z chovu nejsou vyloučeni přenašeči. Do plemenitby jsou zahrnuty tyto kombinace: zdravý pes x zdravý pes, přenašeč x zdravý pes [33].

V současné době neexistuje účinná léčba. Přestože léky na bolest mohou snížit utrpení zvířete a steroidy zpomalit autoimunitní reakce, je nekrotizující myelopatie onemocnění končící smrtelně [35]. Nemoc postihuje plemeno Holandský Kooikerhondje [34].

### 3.6.9 Hyperekplexie- úlekové onemocnění

Jedná se o neurodegenerativní onemocnění. Když je svalová hmota kolem páteře rozrušena, citlivá nervová vlákna páteře zůstanou odhalena. Když jsou tato vlákna zasažena, pro zvíře to má katastrofální důsledky.

Jako následek destrukce cest mezi mozkiem a svaly vzniká paralýza. Přesněji se jedná o poruchu neurotransmiterů, což má za následek zvýšení napětí (hypertonii) a přehnaný obranný reflex, vyvolaný hlukem nebo i dotekem [39]. Přenos je autozomálně recesivní. Toto postižení se vyskytuje u plemene Irský vlkodav [40].

### 3.6.10 Epilepsie

Označení epilepsie je správné pouze pro idiopadickou epilepsii, nikoli pro všechny křečové záchvaty, byť epilepsii podobné [41]. Epilepsie je funkční porucha mozkových buněk [42]. Při záchvatu dochází k abnormální elektrické aktivitě určitých buněk. Aktivita může být způsobena třemi možnostmi:

1. „Abnormálně aktivní buňky mozku jsou přímo zasaženy nějakým onemocněním (nádor mozku, infekce).“ [42]
2. „Buňky mozku jsou ovlivněny nedostatečnou funkcí jiných orgánů (hromadění odpadních látek v krvi, které jsou roznášeny až do mozku, kde mohou vyvolat záchvatovité, křečové stavy. Jedy přijaté do těla zvenčí mohou působit zcela shodně).“ [42]
3. „Abnormálně aktivní buňky jsou "zdravé", nejsou ani ovlivněny nedostatečnou funkcí jiných orgánů, nemůžeme tedy najít žádnou příčinu a jedná se pouze o funkční momentální nedostatek.“ [42]

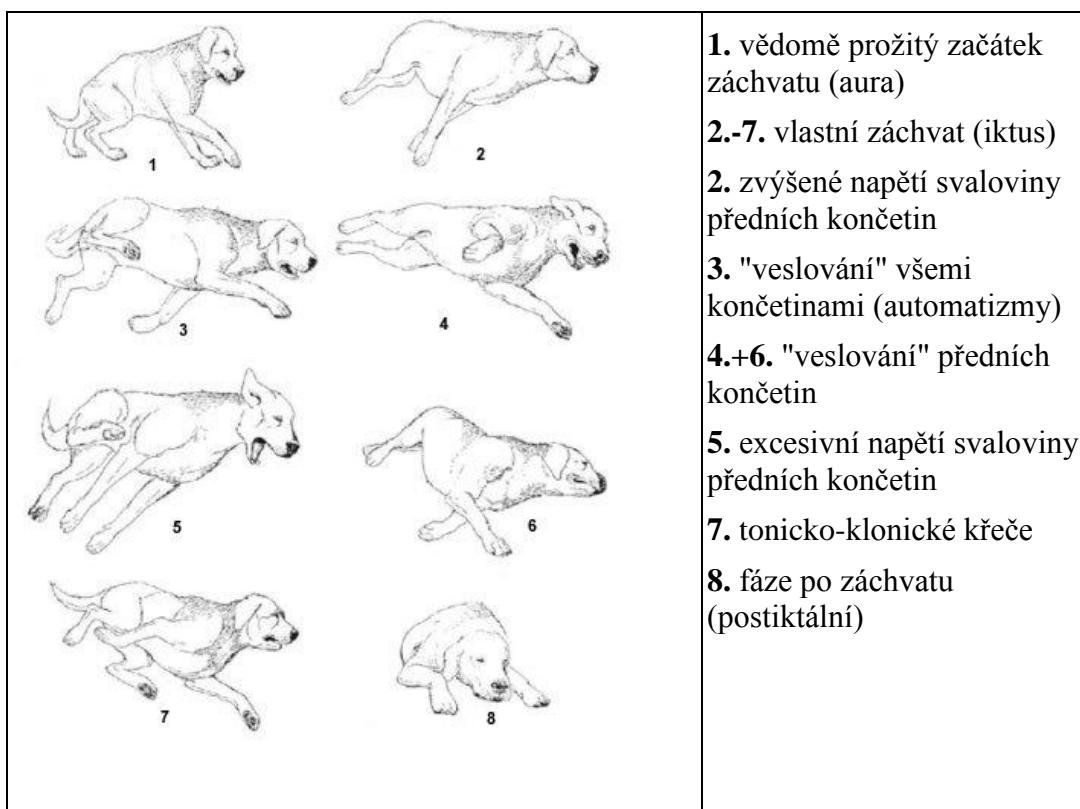
Dále se rozlišuje epilepsie primární, sekundární a idiopatická.

**Primární epilepsie** se dále dělí na symptomatickou, kdy záchvatů je v onemocnění mozkové tkáně vzniklé například díky zánětům, nádorům, infekci - psinka, hydrocefalem a idiopatickou, která je bez zjištěné příčiny a bývá často dědičná.

**Sekundární epilepsii** se myslí stav, kdy příčinou záchvatů je onemocnění dalších orgánových systémů, např. nedostatečná funkce jater, slinivky břišní, srdce [41].

Hlavním příznakem tohoto onemocnění jsou záchvaty. Ty mohou mít nesčetně velkou škálu vnějších projevů. Dle intenzity se záchvaty rozlišují na:

- a) malý záchvat (petit mal) - Vyskytují se křeče určitých skupin svalů, především na hlavě a krku, tvoří se větší množství slin díky žvýkacím pohybům čelistí. Zvíře je při vědomí a normálně se pohybuje. Záchvat trvá maximálně pár minut a je bez dalších následků.
- b) velký záchvat (grand mal) - Je nejčastější formou. Začátek probíhá stejně jako malý záchvat, to znamená, že pes sliní a žvýká. Příznaky se stupňují, projevuje se neklid psa, kdy chodí do kruhu a je nervózní. Křeče se začínají objevovat postupně i na těle a nohou. Zvíře padá na zem, kde provádí hrabavé pohyby, podobné běhu. Další fází je postupné uvolnění křeče, kdy často dochází i k uvolnění svěračů, což má za následek samovolné pokálení a pomočení. Po odeznění křeče má pes tendenci provádět manéžové pohyby. Délka záchvatu je přibližně 95 sekund [43].



**Obr. č. 3** – Sekvence velkého záchvatu u labradora [43]



c) status epilepticus - „Status epilepticus vzniká spojením několika za sebou následujících velkých záchvatů nebo jde přímo o velmi prodloužený velký záchvat. Neustálé křeče snižují energetické zásoby postiženého jedince natolik, že hyne na vyčerpání nebo z důvodů dlouhotrvající křeče dýchacího svalstva se zadusí.“ [43]

Logicky by měl být nejprve popis příznaků a projevů, pak genetické pozadí, pokud je známo. Následovat by měla diagnostika a léčba a nakonec postižená plemena.

Ne všechny záchvatovité stavy mají svůj původ v epilepsii, proto je nutné před nasazením léčby důkladné vyšetření. Základními jsou vyšetření krve, moči, dále EKG, vyšetření mozkomíšního moku nebo počítačová tomografie- CT [41].

U některých plemen se potvrdila dědičnost **idiopatické epilepsie**, která je dále blíže rozebrána:

*„Idiopatická epilepsie je diagnostikována vyloučením všech nám známých příčin záchvatů primárně vycházejících z mozku.“* [54] Krátkodobá abnormální elektrická aktivita některých buněk mozku, která převyší určitý práh vnímavosti, vyvolává záchvaty a je příčinnou vzniku vlastních křečí, pro epileptický záchvat typických [56].

Záchvaty se projevují především ve věku jednoho až tří let, zejména u čistokrevných plemen. Jisté dědičné predispozice, díky větší četnosti záchvatů, jsou předpokládány u plemen těchto psů: pudl, kokršpaněl, knírač, špic a další. Prokázaná dědičnost je u těchto plemen: kolie, labrador, zlatý retrívr a bígl. Zvířata trpící epilepsií by se neměla zařazovat do chovu [55].

Dalším typem dědičné epilepsie je **epilepsie juvenilní**. Projevuje se v době od pátého do dvanáctého týdne života jedince. Příznaky jsou typické pro epilepsii, tzn. tremor, ataxie, spastická paralýza až neschopnost chůze.

Juvenilní epilepsie se dědí autosomálně recesivně a pomocí genetického testu lze její přítomnost dokázat i přesto, že klinické příznaky se vyskytují krátce.

Vyskytuje se pouze u plemene Lagotto romagnolo [60].

### **3.6.11 Neonatální encefalopatie (Neonatal encephalopathy with seizures-NEWS)**

Neonatální encefalopatie je smrtelné onemocnění mozku štěňat. Postižená štěňata mají menší mozeček, který většinou obsahuje dysplastická ložiska, která se skládají ze zrnitých buněk a Purkyňových buněk [51].

Štěňata se rodí slabší a menší, než zdraví sourozenci. Velká část jedinců, trpící touto nemocí, zemře již během prvního týdne života. Kolem 4. až 6. týdne dochází k postupnému rozvoji ataxie, třesu a tonicko-klonickým křečím (tonické křeče jsou dlouhodobější svalové kontrakce, klonické křeče jsou označením pro záškuby) [53]. Onemocnění je vždy letální, žádné štěně se nedožije osmého týdne života [50].

Nemoc je autosomálně recesivní. U postižených psů byla identifikována mutace v *ATF2* genu, která vede k záměně aminokyseliny methionin za arginin v pozici 51 [51].

Diagnostika se provádí pomocí molekulárního testu, který odhalí mutaci v *ATF2* genu. Léčba neexistuje, pouze jako prevence se radí psy testovat a nezařazovat do chovu recesivní heterozygoty.

Novorozenecká encefalopatie se vyskytuje u velkých pudlů [52].

### **3.6.12 Globoidní buněčná leukodystrofie (Krabbeho choroba)**

Globoidní buněčná leukodystrofie je porucha, při níž dochází k progresivní degeneraci bílé hmoty centrální nervové soustavy. V CNS se kvůli nedostatku enzymu galaktocerebrosidáry (GALC) ukládají depozita lipidů [57].

*„GALC je zodpovědná za lysozomální katabolismus některých galaktolipidů, včetně galaktocerebrosidu (= galaktosylceramidu) a psychozinu. Díky nedostatečné funkci GALC není galaktosylceramid správně odbouráván a hromadí se v buňkách, produkujících myelin. Myelin tvoří ochranný obal okolo nervových buněk a zajišťuje rychlý přenos nervových impulsů. Ztráta myelinu způsobená hromaděním galaktosylceramidu pak poškozuje nervový systém.“ [58]*

Onemocnění nejčastěji propuká v prvním až třetím měsíci věku, a klinicky se projevuje ataxií, parézou zadních končetin, záchvaty, slepotou [59]. V dalším stádiu dochází ke svalové atrofii, neurogenní degeneraci bílé hmoty mozku a míchy a následné smrti. Léčba této choroby neexistuje, zvířata jsou utrácena ve věku nejpozději deseti měsíců.

Globoidní leukodystrofie se přenáší autosomálně recesivně. Molekulární genetický test odhalí přímo mutaci v genu, zodpovědném za vznik nemoci. Test je založen na bázi genetického sekvenování [57].

Jako průkaz nemoci může sloužit i magnetická rezonance nebo biogemické vyšetření [59]. Další možností, jak prokázat nemoc, je patologické vyšetření, pro které je charakteristický abnormální nález. Tím je přítomnost globoidních buněk, které mají většinou více než jedno jádro [58].

Krabbeho choroba se vyskytuje u plemen West-Highland white teriér, Cairn teriér [57]. Dále se s menší mírou vyskytuje u plemen bígl, miniaturní pudl, Blue Tick Hound, Pomeranian, Basset, Kelpie a Irský setr [58].

### **3.6.13 Neuronální cerodíní lipofuscinoza (NCL)**

NCL je onemocnění neurodegenerativního typu s typickým shromažďováním lipopigmentů ceroidu a lipofuscinu v lysozomech [61].

Mezi klinické projevy se řadí neklid, agrese, halucinace, hyperaktivita, epileptické záchvaty, v důsledku ukládání lipopigmentů poškození sítnice, ztráta pohybové koordinace [61]. Vyskytnout se může také zvracení, nadměrná žravost, zvýšená žíznivost.

Neurodegenerace má tendenci se s věkem zvyšovat, u všech postižených psů pak dochází k vývinu psychických abnormalit a ataxií. Příznaky, doba jejich projevu i doba úmrtí se liší dle plemene. U border kolíí dochází k projevu okolo 15. měsíce života [61]. Kolie se nedožívají více jak 28 měsíců věku. V všech psů končí onemocnění smrtí nebo je přikročeno k eutanazii [66].

Lipofuscinóza je autozomálně recesivní onemocnění. Do této doby bylo popsáno šest mutací v různých genech *CLN*, přičemž každá mutace způsobuje charakteristickou formu CLN [67], [68].

U border kolií byla objevena mutace, která kóduje sekvenční exonu 4 genu *CLN5*. Tento stav se označuje jako jednobodová substituce, vedoucí k urychlení vytvoření předčasného terminačního kodonu proteinu. Tímto dějem se výsledný protein zkrátí o 144 aminokyselin [69]. Funkčnost proteinu je ovlivněna a narušena. Mutovaná alela se v populaci kolií vyskytuje s 3,5% pravděpodobností.

U anglických setrů byla mutace nalezena v *CLN8* genu [70]. Tato smrtelně končící nemoc se vyskytuje u těchto plemen: Border kolie, americký buldok, anglický setr, jezevčík, australský ovčák, tibetský teriér [62].

## 4 Závěr

Ve své bakalářské práci jsem shrnula a popsala nejdůležitější a nejzávažnější onemocnění nervového systému u psů. Z prostudované literatury jsem zjistila, že většina těchto onemocnění je neléčitelných. V některých případech existuje léčba symptomatická, kdy se potlačí jen klinické příznaky, nikoli původ nemoci. Nejlepším možným preventivním opatřením, zabráňujícím šíření dědičných nemocí, je stále selekce. Díky vzrůstající dostupnosti genetických vyšetření, odhalujících nejen postiženého psa, ale i přenašeče, je do budoucna dobrá vyhlídka na snížení výskytu mutovaného prvku v DNA.

## 5 Použitá literatura a zdroje

- [1] Základní typy dědičnosti. *Vrozené vývojové vady. Informační portál o vrozených vadách a jejich výskytu v ČR* [online]. [cit. 2012-12-28]. Dostupné z WWW: <<http://www.vrozene-vady.cz/genetika/index.php?co=dedicnost>>
- [2] Vrozené vývojové vady. *Genetika – váš zdroj informací o genetice* [online]. [cit. 2012-12-28]. Dostupné z WWW: <<http://genetika.wz.cz/vady.htm>>
- [3] Mutace. *Wikipedie. Otevřená encyklopedie.* [online]. [cit. 2012-12-28]. Dostupné z WWW: <<http://cs.wikipedia.org/wiki/Mutace>>
- [4] Mutace. *Genetika – biologie. Váš zdroj informací o genetice a biologii.* [online]. [cit. 2012-12-29]. Dostupné z WWW: <<http://www.genetika-biologie.cz/mutace>>
- [5] Mutace. *Genetika.wz.cz.* [cit. 2012-12-29]. Dostupné z WWW: <<http://genetika.wz.cz/mutace.htm>>. Tato webová stránka na serveru genetika.wz.cz byla nahlášena jako útočná stránka, a proto byla na základě bezpečnostního nastavení zablokována, nyní je nedostupná.
- [6] Genomové mutace. *Vše co student potřebuje vědět.* [online]. [cit. 2012-12-29]. Dostupné z WWW: <<http://www.studentske.cz/2007/08/genomov-mutace.html>>
- [7] Mutageny. *Mutace. Stránky o mutacích, mutagenech, druhy mutací, obrazové přílohy.* [online]. [cit. 2012-12-29]. Dostupné z WWW: <<http://mutace.wgz.cz/rubriky/mutageny>>
- [8] Anatomie psa domácího. *Wikipedie. Otevřená encyklopedie.* [online]. [cit. 2013-01-22]. Dostupné z WWW: <[http://cs.wikipedia.org/wiki/Anatomie\\_psa\\_dom%C3%A1c%C3%ADho#Nervov.C3.A1\\_soustava](http://cs.wikipedia.org/wiki/Anatomie_psa_dom%C3%A1c%C3%ADho#Nervov.C3.A1_soustava)>
- [9] HRDINOVÁ, J. Mozek a psychické schopnosti, poruchy chování, nemoci nervového systému. *Mujpes.cz. Informační portál.* [online]. [cit. 2013-01-22]. Dostupné z WWW: <<http://www.mujpes.cz/clanek.php?id=234%20&PHPSESSID=a09328aa5862939289d6f801d7ebf40f>>
- [10] Fyziologie vyšší nervové činnosti psa. Rozdělení nervové soustavy psa. *Cz-pes. Stránky plné psů.* [online]. [cit. 2013-01-22]. Dostupné z WWW: <<http://www.cz-pes.cz/literatura-ucebnice-tvnc.php#ROZDELENI>>
- [11] Inherited polyneuropathy in Leonberger dogs. *Pub.Med.gov. US National Library of Medicine.* [online]. [cit. 2013-02-06]. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21985135>>
- [12] Polyneuropatie. *Medicina, nemoci, studium na 1. LF UK.* [online]. [cit. 2013-02-06]. Dostupné z WWW: <<http://www.stefajir.cz/?q=polyneuropatie>>

- [13] Polyneuropatie. *SALVE LEON*. [online]. [cit. 2013-02-06]. Dostupné z WWW: <<http://salveleon.webnode.cz/ruzne/polyneuropatie/>>
- [14] Výcvikový kolaps u labradorských retrieverů. *EIC – Exercise Induced Collapse u labradorských retrieverů*. [online]. [cit. 2013-02-15]. Dostupné z WWW: <<http://www.labrador-eic.estranky.cz/clanky/info.html>>
- [15] Syndrom výcvikové intolerance a kolapsu. *LABOGEN*. [online]. [cit. 2013-02-15]. Dostupné z WWW: <[http://www.labogen.de/index.php?page=pages/html/cz/geneticdiseases/dog/pes\\_eic.html](http://www.labogen.de/index.php?page=pages/html/cz/geneticdiseases/dog/pes_eic.html)>
- [16] Exercise Induced Collapse. *Veterinary Diagnostic Laboratory, University of Minnesota*. [online]. [cit. 2013-02-15]. Dostupné z WWW: <<http://www.vdl.umn.edu/ourservices/canineneuromuscular/eic/home.html>>
- [17] L-2-HGA (L-2-hydroxyglutarová acidurie). *LABOGEN*. [online]. [cit. 2013-02-15]. Dostupné z WWW: <[http://www.labogen.de/index.php?page=pages/html/cz/geneticdiseases/dog/pes\\_l-2-hga.html](http://www.labogen.de/index.php?page=pages/html/cz/geneticdiseases/dog/pes_l-2-hga.html)>
- [18] L-2-hydroxyglutarová acidurie u stafordšírských bulteriérů. *GENOMIA genetic laboratory*. [online]. [cit. 2013-02-18]. Dostupné z WWW: <<http://www.genomia.cz/cz/test/l2hga/>>
- [19] L2HGA. *Chovatelská stanice s Divokou krví*. [online]. [cit. 2013-02-18]. Dostupné z WWW: <<http://www.sdivokoukrvi.wbs.cz/zdravi-sbt.html>>
- [20] L-2 HGA Information. *Build a free website of your own on TRIPOD*. [online]. [cit. 2013-02-22]. Dostupné z WWW: <<http://swansearingcraft.tripod.com/id12.html>>
- [21] Choroby. *Genetika.wz.cz*. [cit. 2013-02-22]. Dostupné z WWW: <<http://genetika.wz.cz/choroby.htm>>. Tato webová stránka na serveru genetika.wz.cz byla nahlášena jako útočná stránka, a proto byla na základě bezpečnostního nastavení zablokována, nyní je nedostupná.
- [22] Aneuploidie. *Wikipedie. Otevřená encyklopedie*. [online]. [cit. 2013-02-22]. Dostupné z WWW: <<http://cs.wikipedia.org/wiki/Aneuploidie>>
- [23] Druhy mutací. *Mutace. Stránky o mutacích, mutagenech, druhy mutací, obrazové přílohy*. [online]. [cit. 2013-02-22]. Dostupné z WWW: <<http://mutace.wgz.cz/rubriky/druhy-mutaci>>
- [24] Dědičná onemocnění. *Vitalion*. [online]. [cit. 2013-02-25]. Dostupné z WWW: <<http://nemoci.vitalion.cz/dedicna-onemocneni/>>
- [25] Geny a znaky. *Genetika – biologie. Váš zdroj informací o genetice a biologii*. [online]. [cit. 2013-02-25]. Dostupné z WWW: <<http://www.genetika-biologie.cz/geny-znaky>>

- [26] PIRKLOVÁ, M. Náhlý záchvat agreese. *BULTERIER.net*. [online]. [cit. 2013-02-25]. Dostupné z WWW: <<http://www.bulterier.net/view.php?cisloclanku=2006111403>>
- [27] Symptoms. *Cavalier Episodic Falling Syndrome*. [online]. [cit. 2013-02-27]. Dostupné z WWW: <<http://cavalierepisodicfalling.com/symptoms.html>>
- [28] Episodic Falling Syndrome. *GENOMIA genetic laboratory*. [online]. [cit. 2013-02-27]. Dostupné z WWW: <<http://www.genomia.cz/cz/test/efs/>>
- [29] Syndrom zuřivosti – NZA. *Affinity Oppper Klamath*. [online]. [cit. 2013-02-27]. Dostupné z WWW: <<http://affinity.webnode.cz/pes-a-zdravi/nervova-soustava/syndrom-zurivosti-nza/>>
- [30] Neonatální cerebelokortikální abiotrofie. *LABOGEN*. [online]. [cit. 2013-03-01]. Dostupné z WWW: <[http://www.labogen.cz/index.php?page=pages/html/cz/geneticdiseases/dog/pes\\_nccd.html](http://www.labogen.cz/index.php?page=pages/html/cz/geneticdiseases/dog/pes_nccd.html)>
- [31] Purkyňovy buňky. *CoJeCo. Vaše encyklopedie*. [online]. [cit. 2013-03-01]. Dostupné z WWW: <[http://www.cojeco.cz/index.php?detail=1&id\\_desc=78630&title=Purky%F2ovy%20bu%F2ky&s\\_lang=2](http://www.cojeco.cz/index.php?detail=1&id_desc=78630&title=Purky%F2ovy%20bu%F2ky&s_lang=2)>
- [32] Neonatal Cerebellar Cortical Degeneration. *Animal Health Trust*. [online]. [cit. 2013-03-01]. Dostupné z WWW: <[http://www.aht.org.uk/cms-display/genetics\\_nccd.html](http://www.aht.org.uk/cms-display/genetics_nccd.html)>
- [33] Information DNA testing. *Het Nederlandse Kooikerhondje*. [online]. [cit. 2013-03-01]. Dostupné z WWW: <[http://www.kooikerhondje.nl/index.php?option=com\\_content&view=article&id=276&Itemid=98&lang=nl](http://www.kooikerhondje.nl/index.php?option=com_content&view=article&id=276&Itemid=98&lang=nl)>
- [34] Hereditární nekrotizující myelopatie. *LABOKLIN*. [online]. [cit. 2013-03-02]. Dostupné z WWW: <[http://www.laboklin.de/pages/html/cz/Genetic/canine\\_disease/pes\\_ENM.htm](http://www.laboklin.de/pages/html/cz/Genetic/canine_disease/pes_ENM.htm)>
- [35] Necrotizing Myelopathy: How to Cope. *TerrificPets.com*. [online]. [cit. 2013-03-02]. Dostupné z WWW: <<http://www.terrificpets.com/articles/102117565.asp>>
- [36] NEVŠÍMALOVÁ, S. a KOL. Genetická predispozice narkolepsie. *Závěrečná zpráva grantu 056/1999/C/1.LF*. [online]. [cit. 2013-03-03]. Dostupné z WWW: <[http://www1.cuni.cz/cuni/ruk/gauk/zz2001/056\\_99-c.htm](http://www1.cuni.cz/cuni/ruk/gauk/zz2001/056_99-c.htm)>
- [37] Genetické testování pro narkolepsii u dobrmanů. *LABOKLIN*. [online]. [cit. 2013-03-03]. Dostupné z WWW: <[http://www.laboklin.de/pages/html/cz/Genetic/canine\\_disease/pes\\_narkolepsie.htm](http://www.laboklin.de/pages/html/cz/Genetic/canine_disease/pes_narkolepsie.htm)>



- [38] L2-HGA a HC genetické onemocnění SBT. *Fancy Anor Laurelin&Zinger of Impossant Bohemia*. [online]. [cit. 2013-03-03]. Dostupné z WWW: <<http://www.fancy-anorlaurelin.estranky.cz/clanky/onemocneni-l2-hga-a-hc/l2-hga-a-hc-geneticke-onemocneni-sbt.html>>
- [39] Epilepsy. *Iwfoundation.org*. [online]. [cit. 2013-03-03]. Dostupné z WWW: <[http://www.iwfoundation.org/articles\\_detail.html?item\\_id=38&year=2009](http://www.iwfoundation.org/articles_detail.html?item_id=38&year=2009)>
- [40] Hyperekplexie. *LABOKLIN*. [online]. [cit. 2013-03-03]. Dostupné z WWW: <[http://www.laboklin.de/pages/html/cz/Genetic/canine\\_disease/pes\\_hyperekplexie.htm](http://www.laboklin.de/pages/html/cz/Genetic/canine_disease/pes_hyperekplexie.htm)>
- [41] Epilepsie psů a koček. *ANIMA veterinární klinika*. [online]. [cit. 2013-03-05]. Dostupné z WWW: <<http://www.klinikaanima.cz/clanky/epilepsie-psu-a-kocek>>
- [42] ŠRENK, P. Epilepsie psů. *VETERINA-INFO Katalog veterinárních ordinací, klinik a nemocnic v ČR*. [online]. [cit.2013-03-05]. Dostupné z WWW: <<http://www.veterina-info.cz/odborne-clanky/epilepsie-psu-18.html>>
- [43] Epilepsie. *Shiba-dog.de*. [online]. [cit. 2013-03-09]. Dostupné z WWW: <<http://www.shiba-dog.de/shiba-klub/Zecken/epilepsie.htm>>
- [44] Mutace obecně. *Mutace. Stránky o mutacích, mutagenech, druhy mutací, obrazové přílohy*. [online]. [cit. 2013-03-09]. Dostupné z WWW: <<http://mutace.wgz.cz/rubriky/mutace-obecne>>
- [45] Dědičná onemocnění. *Vitalion*. [online]. [cit. 2013-03-10]. Dostupné z WWW: <<http://nemoci.vitalion.cz/dedicna-onemocneni/>>
- [46] Jak citovat z bakalářky? *NU SL digitální repozitář*. [online]. [cit. 2013-03-10]. Dostupné z WWW: <<http://invenio.nusl.cz/collection/Bakal%C3%A1%C5%99sk%C3%A9%20pr%C3%A1ce?ln=cs>>
- [47] ŠPIČÁKOVÁ, S. Polyneuropatie aneb konec neonbergerů v Čechách. *Fram Ensson Bohemia*. [online]. [cit. 2013-03-11]. Dostupné z WWW: <<http://www.leonfram.estranky.cz/clanky/zivot-s-leonem/chov/polyneuropatie-aneb-konec-leonbergeru-v-cechach.html>>
- [48] Onemocnění nervové soustavy. *Hafíci.cz*. [online]. [cit. 2013-03-14]. Dostupné z WWW: <<http://www.hafici.cz/clanky/psi-nemoci-6/onemocneni-nervove-soustavy-81/>>
- [49] Novinky. Dědičné nemoci psů a koček. *ABvet, veterinární klinika*. [online]. [cit. 2013-03-14]. Dostupné z WWW: <<http://www.abvet.cz/cz/novinky/80-dedicne-nemoci-psu-a-kocek/>>
- [50] Neuronální ceroidní lipofuscinóza. *LABOKLIN*. [online]. [cit. 2013-03-15]. Dostupné z WWW: <[http://www.laboklin.de/pages/html/cz/Genetic/canine\\_disease/neural\\_ceroid\\_lipofus\\_cz.html](http://www.laboklin.de/pages/html/cz/Genetic/canine_disease/neural_ceroid_lipofus_cz.html)>

- [51] Neonatální encefalopatie. *GENOMIA genetic laboratory*. [online]. [cit. 2013.03-15]. Dostupné z WWW: <<http://www.genomia.cz/cz/test/news/>>
- [52] A neonatal encephalopathy with seizures in standard poodle dogs with a missense mutation in the canine ortholog of ATF2. *PubMed.gov*. [online]. [cit. 2013-03-15]. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18074159>>
- [53] Křečové stavy. *Medicabáze.cz*. [online]. [cit. 2013-03-18]. Dostupné z WWW: <[http://www.medicabaze.cz/index.php?sec=term\\_detail&categId=47&termId=3185&tname=K%C5%99e%C4%8Dov%C3%A9+stavy](http://www.medicabaze.cz/index.php?sec=term_detail&categId=47&termId=3185&tname=K%C5%99e%C4%8Dov%C3%A9+stavy)>
- [54] Epilepsie. *WELL-VET – veterinární klinika*. [online]. [cit. 2013-03-18]. Dostupné z WWW: <<http://www.well-vet.cz/clanky/epilepsie.html>>
- [55] BLAŽKOVÁ, J. Epilepsie – záchvatovité stavy u psů. *Klinika malých zvířat Hanzlík&Křeček*. [online]. [cit. 2013-03-23]. Dostupné z WWW: <[http://www.petklinika.cz/informace-o-zvirecich-nemocech/epilepsie\\_%E2%80%93\\_zachvatovite\\_stavy\\_u\\_psu](http://www.petklinika.cz/informace-o-zvirecich-nemocech/epilepsie_%E2%80%93_zachvatovite_stavy_u_psu)>
- [56] Epilepsie u psů. *Hungarian Stars*. [online]. [cit. 2013-03-23]. Dostupné z WWW: <<http://www.hungarianstars.eu/products/epilepsie-u-psu/>>
- [57] Globoidní buněčná leukodystrofie. *LABOKLIN*. [online]. [cit. 2013.03-28]. Dostupné z WWW: <[http://www.laboklin.de/pages/html/cz/Genetic/canine\\_disease/dog\\_krabbe.htm](http://www.laboklin.de/pages/html/cz/Genetic/canine_disease/dog_krabbe.htm)>
- [58] Globoidní celulární leukodystrofie u West Highland White teriérů a Cairn teriérů. *GENOMIA genetic laboratory*. [online]. [cit. 2013-03-28]. Dostupné z WWW: <<http://www.genomia.cz/cz/test/gld/>>
- [59] Globoid Cell Leukodystrophy in Cairn and West Highland White Terriers. *Oxfordjournals.org*. [online]. [cit. 2013-03-28]. Dostupné z WWW: <<http://jhered.oxfordjournals.org/content/90/1/138.full.pdf>>
- [60] Juvenilní epilepsie. *LABOKLIN*. [online]. [cit. 2013-03-28]. Dostupné z WWW: <[http://www.laboklin.de/pages/html/cz/Genetic/canine\\_disease/pes\\_juvenilni\\_epilepsie.htm](http://www.laboklin.de/pages/html/cz/Genetic/canine_disease/pes_juvenilni_epilepsie.htm)>
- [61] NCL pro border kolie. *GENOMIA genetic laboratory*. [online]. [cit. 2013-03-31]. Dostupné z WWW: <<http://www.genomia.cz/cz/test/ncl-border-collie/>>
- [62] Neuronal Canine Ceroid Lipofuscinosis Basics. *CGD.net*. [online]. [cit. 2013-03-31]. Dostupné z WWW: <[http://www.caninegeneticdiseases.net/CL\\_site/basicCL.htm](http://www.caninegeneticdiseases.net/CL_site/basicCL.htm)>
- [63] Sekvenování DNA. Wikipedie. Otevřená encyklopedie. [online]. [cit. 2013-03-31]. Dostupné z WWW: <[http://cs.wikipedia.org/wiki/Sekvenov%C3%A1n%C3%AD\\_DNA](http://cs.wikipedia.org/wiki/Sekvenov%C3%A1n%C3%AD_DNA)>

- [64] SVOBODA, M.; SENIOR, D.F.; DOUBEK, J.; KLIMEŠ, J. *Nemoci psa a kočky, I. díl*. Brno: Česká asociace veterinárních lékařů malých zvířat, 2000, 1014 s.
- [65] SVOBODA, M.; SENIOR, D.F.; DOUBEK, J.; KLIMEŠ, J. *Nemoci psa a kočky, II. díl*. Brno: Česká asociace veterinárních lékařů malých zvířat, 2001, 1024 s.
- [66] STUDDERT, V. P.; MITTEN, R. W. *Clinical features of ceroid lipofuscinosis in Border collie dogs*. Aust. J. 68, 1991, p. 137–140.
- [67] DALY, M. J. et al. *GENEHUNTER 2.0-A complete linkage analysis system*. Am. J. Hum. Genet Suppl. 63, A286.
- [68] GUPTA, P. et al. *Disruption of PPT1 or PPT2 causes neuronal ceroid lipofuscinosis in knockout mice*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 2001, p. 13566-13571.
- [69] MELVILLE, S. A.; WILSON, C. L.; CHIANG, C. S.; STUDDERT, V. P.; LINGAAS, F.; WILTON, A. N. *A mutation in canine CLN5 causes neuronal ceroid lipofuscinosis in Border collie dogs*. Genomics, p. 287-294.
- [70] KATZ, M. L. et al. *A mutation in the CLN8 gene in English setter dogs with neuronal ceroid-lipofuscinosis*. Biochem. Biophys. Res. Commun, p. 541-547.