

JIHOČESKÁ UNIVERZITA
V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH

Zemědělská fakulta

Studijní program: Zemědělství

Studijní obor: Zemědělské biotechnologie

Katedra: Zootechnických věd

Vedoucí katedry: doc. Ing. Miroslav Maršálek, CSc.

Bakalářská práce

Epilepsie psů a její genetické hledisko

Vedoucí bakalářské práce: Ing. *et* Ing. Božena Hosnedlová, Ph.D.

Konzultant bakalářské práce: MVDr. Petr Šrenk, DVM, Dipl. ECVN

Autor bakalářské práce: Monika Švarcová

České Budějovice, 2015

JIHOČESKÁ UNIVERZITA V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH

Fakulta zemědělská

Akademický rok: 2014/2015

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Monika ŠVARCOVÁ**
Osobní číslo: **Z12419**
Studijní program: **B4131 Zemědělství**
Studijní obor: **Zemědělské biotechnologie**
Název tématu: **Epilepsie psů a její genetické hledisko**
Zadávací katedra: **Katedra zootechnických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Chovatelé psů se často dotazují na dědičnost idiopatických epilepsií, nazývaných též primární či genetické epilepsie. Díky znalostem o jejich dědičnosti lze navrhnout vhodnou šlechtitelskou strategii, umožňující oprostít chov od tohoto onemocnění. Situaci však významně komplikuje fakt, že onemocnění, projevující se u psů epileptiformními záchvaty, je podobně jako u lidí celá řada. Z negenetických příčin to mohou být různá poranění hlavy, expozice toxinům, infekční onemocnění ovlivňující centrální nervový systém, metabolické poruchy, nádory aj. Za idiopatickou formu epilepsie by mělo být onemocnění považováno pouze na základě vyloučení jiných příčin záchvatů důkladnou diagnostikou. Genetická predispozice pro toto onemocnění byla potvrzena na základě genealogických studií. Odhalení konkrétních genů s prokazatelným vztahem k hereditárním formám epilepsie by přinesla významnou úlevu chovatelům indisponovaných plemen. Cílem bakalářské práce je zpracovat literární přehled zabývající se problematikou geneticky podmíněných forem epilepsie u různých plemen psů, s důrazem na nejnovější výsledky výzkumu genetického pozadí této choroby.

Bakalářská práce bude zpracována formou rešerše a bude reflektovat poznatky tuzemských i zahraničních autorů. V literární studii uveďte charakteristiku jednotlivých dědičných forem epilepsie, stěžejní roli genetiky v jejich rozvoji, současné možnosti léčby a diagnostiky pomocí molekulárně genetických metod. V závěru shrňte současné poznatky o způsobu dědičnosti a navrhněte další možnosti diferenciální diagnostiky.


Rozsah grafických prací: 5 tabulek, 5 grafů
Rozsah pracovní zprávy: 30 - 40 stran
Forma zpracování bakalářské práce: tištěná/elektronická
Seznam odborné literatury:

Alves L., Hülsmeier V., Jaggy A., Fisher A., Leeb T., Drögmüller M., 2011. Polymorphism in the ABCB1 gene in Phenobarbital responsive and resistant idiopathic epileptic border collies. J Vet Intern Med, 25: 484-489.
Berendt M., Gredal H., Ersboll A., et al., 2007. Premature death, risk factors, and life patterns in dogs with epilepsy. J Vet Intern Med, 21: 754-759.
Ekenstedt K.J., Oberbauer A.M., 2013. Inherited Epilepsy in Dogs. Topics in Companion Animal Medicine, 28: 51-58.
Gullov C.H., Toft N., Baadsager M.M., Berendt M., 2011. Epilepsy in the Petit Basset Griffon Vendéen: prevalence, semiology, and clinical phenotype. J Vet Intern Med, 25:1372-378.

Vedoucí bakalářské práce: Ing. et Ing. Božena Hosnedlová, Ph.D.
Katedra zootechnických věd
Konzultant bakalářské práce: MVDr. Petr Šrenk, DVM, Dipl. ECVN
Datum zadání bakalářské práce: 23. března 2015
Termín odevzdání bakalářské práce: 15. dubna 2015


prof. Ing. Miloslav Šoch, CSc., dr. h. c.
děkan

JIHOČESKÁ UNIVERZITA
V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH
ZEMĚDĚLSKÁ FAKULTA
studijní oddělení
Studená 19
370 05 České Budějovice
L.S.


doc. Ing. Miroslav Maršálek, CSc.
vedoucí katedry

V Českých Budějovicích dne 23. března 2015

Prohlášení:

Tímto prohlašuji, že svoji bakalářskou práci jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury a cenných rad vedoucí práce.

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 (v úpravě vzniklé vypuštěním vyznačených částí archivovaných Zemědělskou fakultou JU) elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách.

V Českých Budějovicích, dne 24.4.2015

Podpis:

Monika Švarcová

Poděkování:

Tímto bych ráda poděkovala vedoucí mé bakalářské práce, Ing. *et* Ing. Boženě Hosnedlové, Ph.D., za její cenné rady, informace a připomínky, které mi v průběhu vypracovávání této bakalářské práce poskytla.

Dále patří mé velké poděkování MVDr. Petru Šrenkovi, DVM, Dipl. ECVN, za umožnění návštěvy veterinární kliniky Jaggy v Praze a také jejím dalším pracovníkům za jejich ochotu a cenné informace, které jsem zde získala.

A v neposlední řadě děkuji MVDr. Šárce Janáskové a MVDr. Barboře Součkové za poskytnutí informací, které mi následně pomohly při vypracování této práce.

Abstrakt:

Předmětem této bakalářské práce bylo zpracovat přehled informací o epilepsii psů a genech souvisejících s jejím rozvojem. Dosud bylo objeveno pouze několik kandidátních genů v asociaci s tímto onemocněním. Nejvýznamnější jsou mutace v genu *LGI2* u plemene italský vodní pes a dále v genu *EPM2B* u miniaturního drsnosrstého jezevčíka, která je popsána i u Lafora onemocnění člověka. Další mutace byly dosud identifikovány u 8 genů ze skupiny *NCL* genů: *CLN8* u anglického setra, *CLN5* u border kolie, *CTSD* u amerického buldoka, *TPPI* a *PPT1* u jezevčků, *ARSG* u amerického stafordšírského teriéra, *CLN6* u australského ovčáka a *ATP13A2* u tibetského teriéra.

Klíčová slova: Epilepsie psů, idiopatické epilepsie, genetika, mutace

Abstract:

The subject of this thesis was to prepare an overview of the information about dog epilepsy and genes related to its development. It has been discovered that only several candidate genes are associated with this disease. The most important are mutations in *LGI2* gene in lagotto romagnolo and *EPM2B* gene in miniature wirehaired dachshund, which is also described as Lafora disease in humans. Other mutations have been identified in 8 *NCL* genes: *CLN8* in english setter, *CLN5* in border collie, *CTSD* in american bulldog, *TPPI* and *PPT1* genes in dachshunds, *ARSG* in american staffordshire terrier, *CLN6* in australian shepherd and *ATP13A2* in tibetan terrier.

Keywords: Epilepsy of dogs, idiopathic epilepsies, genes, mutation

Obsah

1. Úvod	8
2. Cíl práce	8
3. Literární přehled	9
3.1 Historie	9
3.2 Definice epilepsie.....	10
3.3 Primární epilepsie	11
3.4 Sekundární epilepsie	11
3.5 Idiopatická epilepsie	12
4. Charakteristika křečových záchvatů.....	13
4.1 Rozdělení křečových záchvatů	13
4.1.1 Fokální záchvaty.....	13
4.1.2 Generalizované záchvaty	13
4.1.3 Klastr záchvaty	14
4.2 Fáze epileptických záchvatů.....	14
5. Diagnostika	15
5.1 Klinické vyšetření	15
5.1.1 Anamnéza.....	15
5.1.2 Vlastní klinické vyšetření	16
5.2 Neurologické vyšetření	18
5.2.1 Chůze	18
5.2.2 Korekční reakce.....	19
5.2.3 Trakař.....	19
5.2.4 Trakař se zakloněnou hlavou	19
5.2.5 Hopsací reakce	20
6. Diferenciální diagnostika	20
6.1 Biochemické vyšetření	21
6.2 Rentgenografie (RTG).....	21
6.3 Počítačová tomografie (CT)	21
6.4 Magnetická rezonance (MRI).....	22
6.5 Vyšetření mozkomíšního moku	23
6.6 Elektroencefalogram (EEG)	23
7. Léčba	24

7.1 Používané druhy antiepileptik	25
7.1.1 Fenobarbital.....	25
7.1.2 Imepitoin	26
7.1.3 Bromid draselný	27
7.1.4 Levetiracetam	27
7.1.5 Zonisamid.....	27
7.1.6 Primidon.....	28
7.1.7 Ostatní doplňková antiepileptika.....	28
8. Genetické aspekty.....	28
8.1 Formy genetického výzkumu	29
8.2 Výzkum genetického základu epilepsie	30
8.3 Popsané geny podmiňující epilepsii.....	31
8.4 Další genetické studie	34
8.5 Podobnost epilepsie psů s epilepsií u lidí.....	35
8.6 Vhodnost či nevhodnost připařování	36
9. Závěr	37
10. Seznam použité literatury	39
11. Seznam použitých zkratk	46
12. Seznam příloh.....	47
12.1 Seznam obrázků a tabulek	47
12.2 Seznam ostatních příloh	48
13. Přílohy.....	49

1. Úvod

Epilepsie je v dnešní době považována za nejčastější neurologické onemocnění psů. Často se ze záchvatů může vyvinout až život ohrožující stav a vzhledem k vysoké prevalenci této choroby v několika posledních letech se nejen veterinární lékaři, ale i chovatelská veřejnost začali tímto problémem více zabývat. Zkoumá se genetická stránka ve spojitosti s tímto onemocněním a genealogické studie se snaží prokázat její familiární predispozici. Úspěšný výzkum v této oblasti by byl velkým přínosem především pro chovatele psů, kteří by tak mohli začít s vyřazováním postižených jedinců z chovu, a tak snížit riziko vzniku epilepsie u další generace.

I když výsledky studií naznačují formu recesivní dědičnosti, u většiny plemen přesný způsob dědičnosti zjištěn nebyl, natož pak odhalena mutace konkrétního genu způsobující či umocňující epilepsii.

Výzkumy v této oblasti probíhají stále a předpokládá se, že by výsledky těchto studií mohly napomoci i ve výzkumu epilepsie u lidských pacientů.

2. Cíl práce

Cílem bakalářské práce je zpracovat literární přehled zabývající se problematikou epilepsií u psů a jejich genetickým hlediskem u různých plemen psů, s důrazem na nejnovější výsledky výzkumu genetického pozadí této choroby.

3. Literární přehled

3.1 Historie

První zmínky o epilepsii pocházejí již z let 4500–1500 před Kristem ze starověké Indie z Ajuverdské literatury, která pojednává o tomto onemocnění u člověka. V uvedené literatuře je epilepsie popsána jako APASMARA, což v překladu znamená ztráta vědomí. Velmi rozšířeným názorem ve středověku bylo, že lidé s epilepsií mají špatnou duši a epilepsie byla považována za Boží trest a dílo zlých duchů. K léčbě se proto využívalo exorcismu, amuletů a různých mazání. Teprve později, ve druhé polovině 19. století, došlo spolu s rozvojem medicíny i k většímu prozkoumání a porozumění této nemoci. Začala se objevovat první tvrzení, která jen potvrdila domněnky starší 2000 let, a to, že výchozím bodem těchto epileptických záchvatů je mozek, a ne duše člověka (Šrenk, 1995).

Nyní už je jak veterinární, tak i humánní medicína daleko za počátečními výzkumy a pouhými spekulacemi ohledně většiny nemocí. Co se týče epilepsie u psů, je vzhledem k jejímu stále častějšímu výskytu (0,5–5 % v populaci) středem zájmu vědeckých kruhů. Její výzkum se od prvních zmínek o epilepsii u malých zvířat, které pocházejí z první poloviny 19. století, posunul do úplně jiných rozměrů (Moore, 2013).

K rozšíření zájmu o tuto chorobu se také nezanedbatelně přičinila sociální stránka věci. Mezi psem a jeho majitelem je dnes úplně jiný vztah, než tomu bylo dříve (Armasu a kol., 2014). V dnešním světě je pes spíše něco jako člen rodiny, a ne pouhý pomocník chudých, nebo společník a ochránce šlechty.

Výzkum epilepsie u psů je také velmi důležitým vodítkem k porozumění epilepsie u lidí. Použití veterinárního modelu v humánní medicíně už lze dnes pozorovat velmi často, a to nejen u tohoto onemocnění, ale také u řady jiných chorob, společných lidem i zvířatům.

3.2 Definice epilepsie

V dnešní době už si pod pojmem epilepsie dokáže snad každý něco představit. I přesto jsou o tomto onemocnění ne vždy všichni dostatečně informováni.

Epilepsie je v současnosti jednou z nejčastějších chronických neurologických chorob psů, která se projevuje opakovanými záchvaty různého charakteru. U mnoho jejích forem je považován za jednu z příčin genetický základ. Na druhé straně mají některé jiné záchvatové poruchy jasnou dědičnost, ale nejsou definovány jako epilepsie. Skutečné výzkumy psí epilepsie odhalily v některých případech genetické asociace, nicméně mnoho dalších asociací zůstává nevysvětlených (Ekenstedt a Oberbauer, 2013).

Genové mutace byly popsány u dvou forem epilepsie, a to u primární epilepsie (PE) a idiopatické epilepsie (IE), které jsou též nazývány jako progresivní myoklonické epilepsie, nebo pouze epilepsie, a jsou způsobeny funkčním deficitem mozku nebo onemocněním mozkové tkáně (Šrenk, 1995).

Doposud bylo popsáno 9 základních genů pro progresivní myoklonické epilepsie u několika plemen psů. Genetické výzkumy PE jsou prozatím méně úspěšné, zde se zatím prokazatelně zjistil pouze 1 případ genetické predispozice. Bohužel specifické genetické testy nejsou zatím vyvinuty (Ekenstedt a Oberbauer, 2013).

Samostatný název epilepsie se již nepoužívá pro ty formy této choroby, které jsou způsobeny jiným než genetickým faktorem. V takových případech mluvíme o sekundární epilepsii (SE), která vzniká v důsledku poruch jiných orgánových systémů, např. nedostatečnou funkcí ledvin, jater, srdce, oběhového systému, slinivky břišní, štítné žlázy či nadledvinek, nebo následkem otravy (Dvořák, 2011).

Nelze však tyto různé formy epilepsie vždy snadno a přesně rozlišit a určit typ u právě pozorovaného pacienta. Všechny formy jsou velmi podobné, navzájem se jistým způsobem překrývají a je velice těžké je od sebe rozeznat. Samozřejmě lze již pozorováním průběhu vlastního záchvatu a jeho modelací odhadnout typ epilepsie, ale je nutné přiznat, že riziko omylu je velmi vysoké.

3.3 Primární epilepsie

Jde o formu epilepsie, kdy je postižena přímo mozková tkáň, a psi, kteří trpí touto poruchou, většinou ani neodpovídají na běžnou léčbu pomocí antiepileptik (AED).

U této skupiny pacientů se veterinární lékaři setkávají také s přidruženým hydrocefalem - vodnatelností mozku. V takovém případě je léčba velmi složitá, nákladná a velmi málo úspěšná. I u pacientů, u nichž léčba nějakým způsobem zabere, je to často velmi krátkodobá záležitost. Takovéto případy se začnou projevovat právě v důsledku hydrocefalu velmi brzy, a proto se většina takových případů objevuje ještě před ukončením prvního roku života (Dvořák, 2011).

Další příčinou primární epilepsie (PE) mohou být infekce, jež způsobí epileptické záchvaty. Nejčastějším případem infekce mozku je psinka, která se projevuje právě epileptiformními záchvaty. Není to však ani zdaleka jediné infekční onemocnění, které má takovýto projev. Je jich celá řada a pro diferenciální diagnostiku se provádí odběr mozkomíšního moku (viz kap. 5) (Wessmann a kol., 2014).

Velmi častou příčinou PE jsou samozřejmě také nádory. V takových případech je jedinou možnou léčbou chirurgické odstranění tumoru a podávání AED a cytostatik, jež alespoň částečně pomohou ovlivnit výskyty záchvatů (Ekenstedt a Oberbauer, 2013).

Podobné záchvaty však může mimo jiné vyvolat i tzv. jizva na mozku, která se vytvoří po těžším úrazu hlavy. V takovém případě se používá termín posttraumatické záchvaty nebo posttraumatické epilepsie (Wessmann a kol., 2014).

Velmi vzácným případem jsou epileptické záchvaty, jež jsou způsobeny infarktem mozku.

3.4 Sekundární epilepsie

Dalším typem epilepsie je sekundární epilepsie (SE), jež je výsledkem onemocnění jiných orgánových systémů, které se ale symptomaticky projevují stejně jako epilepsie, tj. záchvatovými stavy. Mohou být ale doprovázeny i dalšími symptomy, které jsou typické pro onemocnění některého z dalších systémů. Mezi

takové projevy může patřit horečka, nevhodný pitný režim (nedostatek či nadbytek příjmu tekutin), průjem, malátnost nebo zvracení (Gullov a kol., 2012).

V takovém případě je nutné provést speciální diagnostiku, jež odhalí případné poškození jater, ledvin, štítné žlázy a dalších orgánů. Je tudíž nezbytný odběr vzorku krve a následné vyšetření v laboratoři (Šrenk, 1995).

V případě SE je tedy poté velmi důležité léčit příčinu epilepsie a záchvaty současně.

3.5 Idiopatická epilepsie

Tato forma epilepsie je v současnosti velmi rozšířena a často může přejít až do život ohrožujícího neurologického stavu. Vzhledem k vysoké prevalenci idiopatické epilepsie (IE) u některých plemen psů v posledních letech vznikla domněnka familiární predispozice a genetického původu onemocnění, a to především u čistokrevných plemen. Na základě této hypotézy byl proveden výzkum v několika touto chorobou těžce postižených chovech pro zjištění dědičného podkladu a klinických charakteristik. Některé výsledky byly v souladu s formou autosomálně recesivní dědičnosti, avšak u většiny zkoumaných plemen nebyl přesný způsob dědičnosti odhalen. Uvádí se, že za různé klinické projevy jsou zodpovědné rozličné geny, mutace nebo komplex interakcí potenciálně neznámých faktorů, jež se podílejí na rozvoji onemocnění (Hülsmeier a kol., 2010).

Neustálé sledování pacientů s IE si zaslouží zvláštní pozornost, neboť IE představuje jednu z nejběžnějších chronických chorob, jež je veterináři řešena. Stejně jako u mnoha jiných chronických onemocnění i epilepsie vyžaduje dlouhodobé pokračování v léčbě, pravidelné pozorování a přehodnocování klinického stavu a zároveň vyhodnocení odpovědi pacienta na léčbu (Knowles, 1998).

4. Charakteristika křečových záchvatů

Jak již bylo popsáno, epilepsie je onemocnění, které se projevuje opakujícími se záchvaty různého charakteru, které mohou vést až ke ztrátě vědomí a vnímání - kómatu.

Velmi častým příznakem jsou tzv. záchvaty GRAND-MAL (obr. 1), které se vyznačují ztrátou vědomí nebo dezorientací, možným pomočením, pokálením, nadměrným sliněním nebo kousáním. U tohoto typu záchvatu se vyskytují tonicko-klonické křeče, při kterých dojde k náhlému bezvědomí s dalšími následnými křečemi. To vše je doprovázeno zvýšeným napětím - tonusem svaloviny i mimických svalů se zvrácenou hlavou dozadu a typickými plovoucími pohyby končetin (Mariani, 2013).



Obr. 1: Epileptický záchvat Grand-mal
Zdroj: www.hungarianstars.eu

4.1 Rozdělení křečových záchvatů

Záchvaty u epilepsie lze rozdělit do několika základních skupin dle jejich průběhu, délky, četnosti a dalších kritérií. Základní dělení je na fokální a generalizované záchvaty (Mariani, 2013).

4.1.1 Fokální záchvaty

Tyto záchvaty jsou charakteristické tím, že se jedná o záškuby pouze určitých svalových partií. Dochází k celkovému třesu nebo napnutí svaloviny, nedochází však k poruchám vědomí a často tento typ záchvatu trvá pouze několik sekund. Mezi záchvaty takového typu patří např. záškuby mimických svalů, víček a pysků. Tyto případy by měly upozornit lékaře, který by měl začít vyhledávat příčinu takovýchto záchvatových stavů.

4.1.2 Generalizované záchvaty

Typickým znakem generalizovaných záchvatů je zvýšený tonus všech svalových částí těla. Takto postižené zvíře nejčastěji leží v boční poloze s typickými

postupnými pohyby končetin, žvýkací svaloviny a mimických svalů. Při tomto typu záchvatu vždy dochází ke ztrátám vědomí. V tomto případě musí majitel dávat pozor, aby se zvíře neporanilo o různé předměty, ať už v bytě či ve venkovním prostředí (Šrenk, 1995).

4.1.3 Klastř záchvaty

Záchvaty s názvem klastř jsou definovány jako dva nebo více záchvatů následujících za sebou v průběhu 24 hodin, nebo po dobu 2 až 3 dnů, s kompletní obnovou vědomí mezi každým záchvatem (Knowles, 1998, Zimmermann a kol., 2009).

4.2 Fáze epileptických záchvatů

A) Prodromální fáze

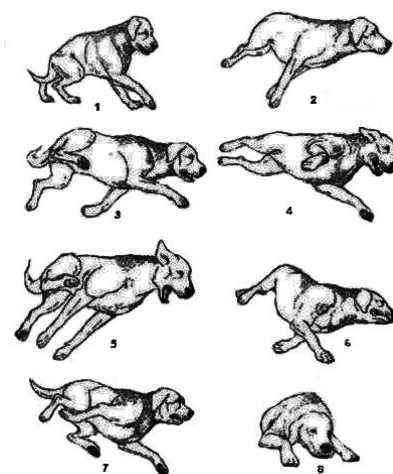
Toto stádium záchvatu se vyznačuje ustrašeností, nejistotou a snahou být nablízku svému majiteli. Nutno říci, že u každého zvířete však bývá tato fáze velmi individuální, ať už svým projevem nebo délkou (obr. 2).

B) Aura

Fáze zvaná aura se dostavuje obvykle několik vteřin před vlastním záchvatem. Toto stadium je doprovázeno vnějšími projevy kňučení, neklidu a zvýšeným sliněním.

C) Iktus

Jako vlastní záchvat se označuje stádium iktus, při němž dochází k fokálním nebo generalizovaným záchvatům. Může trvat různě dlouho od několika vteřin až po minuty, i zde je to velmi individuální.



Obr. 2: Fáze záchvatu

Zdroj: www.shiba-dog.de

Popis: 1 - prodromální fáze

2 a 3 - aura

4 až 7 - iktus

8 - postiktální fáze

D) Postiktální fáze

Tato fáze se projevuje v podstatě po každém vlastním záchvatu, zvíře je velmi unavené, dezorientované a můžeme u něj pozorovat také žíznivost nebo hlad. V některých případech se lze setkat i s agresivitou nejen vůči cizím osobám, ale i majiteli. V tuto chvíli zvíře také vyhledává stinné a tiché místo na odpočinek.

5. Diagnostika

Jak už bylo zmíněno, diagnostika epilepsie není pro její širokou škálu příčin snadná a je velmi těžké odhalit, která z nich je stěžejní právě u daného pacienta.

5.1 Klinické vyšetření

Klinické vyšetření se v současné době provádí v každé veterinární ordinaci při vstupu pacienta s jakýmkoli potíží. Nesmí tedy chybět ani při této diagnostice, kde je velmi důležitou součástí. Rozlišování mezi IE a SE je obtížné i pro zkušeného neurologa. Při diagnóze nám musí majitel sdělit národnosti, které jsou velmi důležité. Veterinárního lékaře zajímá především plemeno, stáří, věk, pohlaví a jméno zvířete. Celkové klinické vyšetření se skládá z anamnézy a vlastního klinického vyšetření (Brauer a kol., 2011).

5.1.1 Anamnéza

Tuto část diagnostiky nelze opomenout a zjistíme ji přímými otázkami, které položíme majiteli, zároveň zvíře důkladně pozorujeme. Otázky, které jsou v tomto případě na místě, jsou tyto (Moore, 2013):

- datum poslední vakcinace a odčervení,
- případy úrazu hlavy,
- pozorované změny chování psa,
- prodělané infekční onemocnění,
- stres a zátěž psa,
- zda zvíře nebylo v zahraničí,

- strava, kterou je pes krmen,
- fáze říjového cyklu samice,
- podrobnosti o záchvatu (získané informace by měly zahrnovat věk pacienta při prvním záchvatu, denní čas, všechny vyvolávající aspekty),
- kompletní popis záchvatu (preiktální, iktální i postiktální fáze),
- zvláštní důraz je kladen na svalový tonus (ochablé nebo tuhé svalstvo), zapojení mimických svalů (oka nebo tlamy), přítomnost hlavového třesu, reagování psa na majitele během záchvatu, jednostranné příznaky (jedno oko, jedna strana obličeje, jedno rameno), přítomnost slinění, močení, defekace,
- doba trvání záchvatu,
- a frekvence opakování záchvatů.

5.1.2 Vlastní klinické vyšetření

Tato fáze diagnostiky se provádí opět přímým kontaktem s pacientem a při tomto vyšetření pozorujeme: vědomí, chování, trias, stav sliznic, elasticitu kůže a systémové funkce.

Klinické vyšetření začíná posouzením vědomí a chování zvířete, kdy zjišťujeme reakce na různé podněty, zvířata nebo i člověka. Vědomí lze rozdělit na normální, apatické, spánek s reakcí na bolestivé podněty, a posledním stavem je kóma. Chování se rozděluje na normální a abnormální, kam patří např. agresivita, hysterie, strach a dezorientace (Howbert a kol., 2014).

Dále pokračujeme vyšetřením sliznic, kdy pozorujeme sliznice dutiny tlamní a spojivky. V běžném stavu by sliznice měly být lesklé, hladké a růžové. Mezi abnormální barvy řadíme žlutou (onemocnění jater), zarudlou (překrvení), modrou (nedostatečné okysličení), a bílou (anemická - ztráta krve, rozpad červených krvinek).

Při klinickém vyšetření nesmíme zapomenout ani na čas kapilárního plnění neboli krvení (CRT - capillary refil time). Toto vyšetření provádíme v dutině tlamní, a to tak, že silně stiskneme dásně nebo pysky a poté je pustíme. Dále sledujeme, za jak

dlouho dojde k návratu barvy sliznice do původního stavu. Za optimální se považuje doba okolo 1–2 s.

Následně je velmi důležitým ukazatelem vyšetření triasu. To se provádí systematicky, nejprve se zjišťuje dech, poté tep a nakonec teplota. Postupujeme v tomto pořadí, jelikož při stresu psa se ve stejném pořadí trias mění, a proto tímto způsobem obdržíme výsledky co nejméně zkreslené. Dech se vyšetřuje pohmatem a za fyziologické rozmezí se u psů považuje 20–22 dechů za minutu. Tep posuzujeme auskultací a palpací *vena arteria*. Uvádí se, že tep by měl být hmatatelný, tvrdý a pravidelný. Fyziologické rozmezí je 100–120 tepů za minutu. Posledním sledovaným faktorem je teplota, kterou měříme rektálně pomocí digitálního teploměru. Fyziologická norma teploty u psů je 37,5–39 °C.

Stav srsti je také velmi důležitý. Měla by být hladká, lesklá a přilehlá, bez lysích míst. Také pozorujeme elasticitu kůže a sledujeme stupeň dehydratace. Elasticitu posuzujeme tak, že kůži vytáhneme a měla by se vrátit do původního stavu do 2 s.

Posledním bodem klinického vyšetření je posouzení systémových funkcí, a to oběhového, dýchacího, trávicího a pohlavního aparátu (Berendt a kol., 2007). Při vyšetření oběhového aparátu sledujeme především tep (viz dříve) a dále prokrvení sliznic pomocí CRT. Také vyšetřujeme funkčnost srdce auskultací z pravé i levé strany. Srdeční ozvy bychom měli slyšet čistě, jasně, ohraničeně, bez šelestů a pravidelně.

Dýchací aparát posuzujeme perkusí, neboli poklepem plicního pole a jeho auskultací. Vyšetření postupujeme od dutiny nosní, kde můžeme pozorovat určitý výtok, který by měl být čirý. Dále vyšetřujeme cesty dýchací a pozorujeme, zda nedochází k chrčení, dušení nebo kostálnímu dýchání, které se mohou objevit při zúžení dýchacích cest apod. Plíce poté vyšetřujeme auskultací, perkusí a popř. rentgenovým vyšetřením.

Dalším krokem je posouzení trávicího aparátu, kdy je nejdůležitější zjistit, zda zvíře přijímá a vylučuje potravu. Poté začínáme kontrolou dutiny tlamní, kdy vyšetřujeme jazyk, zuby, sliny a polykání. Dále palpací vyšetřujeme část jícnu a další části jícnu sledujeme sondou nebo endoskopem. Nakonec posuzujeme žaludek a střeva palpací, rentgenem nebo sonografem. V případě, že pes trpí průjmem, zácpou apod., sledujeme také stav konečníku.

Na závěr vyšetřujeme pohlavní aparát, kdy u samců sledujeme nadvarle, stav předkožky, penis a případně výtok z pohlavního aparátu. U samic pak pozorujeme stav vaječníků, dělohy, pochvy, ochodu a stydkých pysků.

5.2 Neurologické vyšetření

Komplexní neurologické vyšetření musí být provedeno včetně posouzení vědomí a chování (viz kap. 5.1.2). Dále se při tomto vyšetření hodnotí pohyb, polohové reakce a hodnocení reflexů s cílem zjistit jakýkoli neurologický deficit (Goiz-Márquez a kol., 2008).

Přítomnost asymetrických neurologických nedostatků, jako je kruhová chůze, jednostranná slepota, jednostranné změny citlivosti obličeje a pokles nebo sklon těla k jedné straně, naznačuje trvalejší poškození mozku v důsledku záchvatů (Weissl a kol., 2012).

Pozáchvatové neurologické vyšetření by mělo být provedeno opatrně, protože všeobecné deficity jako deprese, agresivita nebo slepota mohou být následkem záchvatu a mohly by být spojeny s poškozením mozku. Opakování zkoušky pak může být nutné za 24–48 hodin k ověření přetrvávání neurologických deficitů (Goiz-Márquez a kol., 2008).

Základní neurologické vyšetření u pacienta lze provádět ve všech veterinárních ordinacích. Níže je uveden popis několika dílčích vyšetření, a to chůze, korekční reakce, trakař, trakař se zakloněnou hlavou a hopsací reakce (Wiessl a kol., 2012).

5.2.1 Chůze

Toto vyšetření se provádí velmi jednoduše, pacienta si necháme provést v ordinaci nebo venku a posuzujeme stav postoje (obr. 3), pravidelnost, koordinaci a stabilitu chůze.



5.2.2 Korekční reakce

Během tohoto vyšetření se prověřují vzestupné i sestupné senzory dráhy, jež jsou zodpovědné za uvědomění si pozice končetin a za správné fyziologické našlapování a zvedání končetin. Za běžného stavu pes končetinu uvede do normální polohy během 1–2 s (obr. 4).



Obr. 4: Korekční reakce
Zdroj: Autorská fotografie

5.2.3 Trakař

Při tomto testu pacienta nadzvedneme v oblasti pánevních končetin a lehce jej tlačíme směrem dopředu. Nesmíme na psa spěchat, abychom u něj nevyvolali stresovou a zkreslenou reakci. Krok by měl být pravidelný, krátký a symetrický, hlava pak nesena paralelně se zemí. Největší efekt má toto vyšetření při poškození mozku nebo míchy (obr. 5).



Obr. 5: Trakař
Zdroj: Autorská fotografie

5.2.4 Trakař se zakloněnou hlavou

U tohoto vyšetření uvedeme psa do stejné polohy jako u předchozího testu trakařem, jen ještě pacientovi zakloníme hlavu, aby se zvýraznily neurologické poruchy, které jsou při předchozím vyšetření těžko rozpoznatelné (obr. 6). Toto posuzování je stěžejní při onemocnění velkého mozku.



Obr. 6: Trakař se zakloněnou hlavou
Zdroj: Autorská fotografie

5.2.5 Hopsací reakce

Toto vyšetření se provádí pouze na jedné hrudní končetině. Psa lehce nadzvedneme za zadní část těla a zároveň mu přidržíme ještě jednu z hrudních končetin. Tím docílíme postoje psa pouze na jedné - pravé či levé hrudní končetině. Poté jej pomalu posouváme směrem do strany k postavené končetině. Za fyziologický stav se posuzuje reakce, při které nejprve dojde k napnutí končetiny a následnému bočnímu pohybu, pomocí tzv. hopsání (obr. 7).



Obr. 7: Hopsací reakce
Zdroj: Autorská fotografie

6. Diferenciální diagnostika

U epilepsie je diagnostika velmi obtížná, jelikož neexistuje žádná přímá metoda, provádí se tedy vylučovací diagnostika primárních a sekundárních onemocnění. Všichni pacienti by tedy měli podstoupit komplexní vyšetření včetně kompletního krevního obrazu, biochemického vyšetření, magnetické rezonance mozku, vyšetření mozkomíšní tekutiny, počítačové tomografie nebo elektroencefalogramu (Shibab a kol., 2011).

6.1 Biochemické vyšetření

K biochemickému vyšetření je zapotřebí odběr krve a moči. Oba vzorky se poté zasílají do laboratoře ke zjištění obsažených látek a jejich hladiny. V krvi se nejvíce soustředíme na albuminy, dle jejich hladiny zjišťujeme správnou funkci jater. Pro zjištění fyziologického stavu jater se zaměřujeme také na přítomnost enzymů alanin transamináza (ALT), aspartát aminotransferáza (AST) a alkalická fosfatáza (ALP).

Dále se v krvi zjišťuje hladina glukózy a prvků jako jsou Ca, P a Na. V moči nás zajímá hladina kreatinu, dle které posoudíme funkčnost ledvin.

6.2 Rentgenografie (RTG)

Toto vyšetření se provádí v ordinaci především proto, abychom vyloučili přítomnost nádorů nebo fraktur lebečních kostí. RTG je diagnostika, při níž se využívá vlastností rentgenového záření, při kterém je vhodné používat ochranné pomůcky, jako je například vesta. RTG je vedle neurologického vyšetření, počítačové tomografie (CT), magnetické rezonance (MRI), vyšetření krve a dalších testů velmi důležitým vyšetřením (Park a kol., 2014).

6.3 Počítačová tomografie (CT)

Vyšetření pomocí CT (obr. 8), je jednou z mnoha diagnostických metod a výsledkem je zobrazení vnitřních orgánů, krvácenin a nádorů na CNS. Informace poskytnuté CT jsou zásadní a indikují rozsah a přítomnost různých onemocnění (Mas-Stachurska a kol., 2014). To je možné díky kombinaci rentgenového záření



Obr. 8: Počítačový tomograf
Zdroj: Autorská fotografie

a počítačového systému, který vyhotoví model v 3D formátu. Avšak použití CT ve veterinární medicíně je omezeno z důvodu délky trvání vyšetření, dlouhého anestetického požadavku, vysokých nákladů a dostupnosti (Abdellatif a kol., 2014).

6.4 Magnetická rezonance (MRI)

V případě, kdy je zapotřebí důkladné posouzení stavu mozkové tkáně, se využívá MRI (obr. 9 a 10), jež vyhotoví řezy určité oblasti těla s vysokým kontrastem a prostorovým rozlišením měkkých tkání (Ciliberto a kol., 2013). Tato neinvazivní metoda poskytuje ve vysokém rozlišení digitální obraz v několika rovinách (Murthy a kol., 2014). I při této metodě získáme informace o přítomnosti nádorů, krvácenin, zánětů, ale také abscesů a poškození míchy. Při tomto vyšetření je však důležité použití narkózy u sledovaných pacientů a dalšími nevýhodami této metody je náročnost, poměrně velká nákladnost a určitá nebezpečnost. Byly již také zaznamenány některé nežádoucí účinky jako mírná vyrážka a kontraindikace při alergiích na kontrastní látky a dysfunkce ledvin nebo jater (Cooper a kol., 2011).



Obr. 9: Magnetická rezonance - pohled z boku,
Zdroj: Autorská fotografie



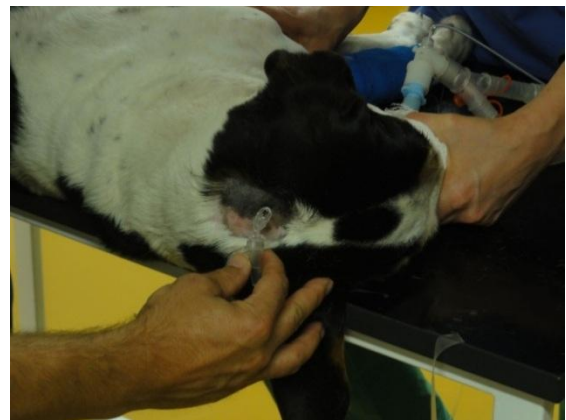
Obr. 10: MRI - pohled z předu,
Zdroj: Autorská fotografie

6.5 Vyšetření mozkomíšního moku

V případě, že snímek z MRI neposkytne žádné podstatné informace, můžeme nechat provést ještě vyšetření mozkomíšního moku. Ve veterinárním lékařství je diagnostika u pacientů s epilepsií založena kromě fyziologických, neurologických a přístrojových vyšetření také na vyšetření mozkomíšního moku (Brauer a kol., 2012). Jedná se ale o velmi náročnou a nebezpečnou metodu, při které je zapotřebí oholit hlavu psa a po nahmatání měkké tkáně mezi lebečními kostmi odebrat tekutinu jehlou do zkumavky (obr. 11 a 12).



Obr. 11: Odběr mozkomíšního moku – vpich
Zdroj: Autorská fotografie



Obr. 12: Samostatný odběr
mozkomíšního moku
Zdroj: Autorská fotografie

6.6 Elektroencefalogram (EEG)

EEG je nejdůležitějším vyšetřením pro diagnostiku epilepsie u lidí a v dnešní době se již začíná využívat i při diagnostice epilepsie u psů. Přináší poznatky o povaze záchvatu. EEG (obr. 13) má klasifikovat typ záchvatu, kvantifikovat epileptiformní záchvaty a následné účinky antiepileptických léků (Goiz-Márquez a kol., 2008).

I u krátkých elektroencefalografických nahrávek, jež jsou vyhotoveny pomocí podkožních EEG elektrod, je ovšem nutná celková anestezie (Brauer a kol., 2012).



Obr. 13: Elektroencefalogram, Zdroj: Autorská fotografie

7. Léčba

Terapie epilepsie psů je vždy velmi náročná. Velký důraz je kladen na spolupráci lékaře s majitelem a jeho znalost problematiky epilepsie psů. Pokud není možná tato spolupráce, je výsledek téměř vždy neúspěšný. Po diagnostice epilepsie a vyloučení sekundární příčiny je velmi důležité informovat majitele, co toto onemocnění obnáší, jaké jsou možnosti léčby, jak se zachovat při záchvatu a především jak je důležité přesně dodržovat danou terapii a dávkování léku. Další důležitou zásadou léčby epilepsie psů je také včasné zahájení léčby. Čím dříve se s terapií začne, tím větší je pravděpodobnost úspěšné léčby. Za úspěch je považována již redukce intenzity a frekvence záchvatů, jelikož dosažení stavu absolutně bez záchvatů je velmi vzácné (Charalambous a kol., 2014).

Lepší kontroly záchvatů lze dosáhnout u malých a středních plemen psů než u velkých až obřích plemen, u nich je kontrola onemocnění a záchvatů velmi problematická. Terapie je vždy doživotní nebo minimálně dlouhodobá. Dosažení stavu bez záchvatu po pozvolném vysazení léků je jen velmi ojedinělé (Rundfeldt a kol., 2014).

Monoterapie, tj. léčba jedním způsobem a jedním lékem, je lepší a s větší šancí úspěšnosti terapie, než polyterapie, při níž probíhá léčba dvou a více chorob různými léky (Charalambous a kol., 2014).

Většina antiepileptik (AED), které byly vyvinuty pro člověka, nejsou vhodné pro léčbu psů v důsledku nepřiměřené farmakokinetiky nebo nepříznivých účinků u zvířecích pacientů. Z tohoto důvodu stále pokračuje hledání nových AED, které by mohly být používány i u psích pacientů (Rundfeldt a kol., 2014).

Při hledání další generace AED je důležitým faktorem také antikonvulzivní širokospektrální účinnost, při které se dá účinně léčit více typů záchvatů. Kromě zlepšení účinnosti léku na snížení frekvence záchvatů, je důležitým požadavkem na nové léky také jejich bezpečnost a snášenlivost. Je zajímavé, že u širokospektrálních protikřečových léků byla prokázána vhodnost i pro léčbu jiných neurologických poruch, včetně neuropatické bolesti, deprese, migrény aj. (McComsey a kol., 2013).

Hodnocení odpovědi na léčbu by mělo být provedeno veterinárním lékařem po shromáždění všech informací o záchvatu od majitele. Při léčení jakýmkoliv AED jsou zohledněny dávky, frekvence podávání AED a popř. i četnost a stupeň síly záchvatu. Ve většině studií byly léky účinnější u samců než u samic a nejčastější léčba byla perorálním podáváním fenobarbitalu, který je doporučen jako monoterapie (Rundfeldt a kol., 2014).

7.1 Používané druhy antiepileptik

V dnešní humánní medicíně se využívá mnoho druhů AED, ale většina z nich je pro veterinární účely nevhodná. Zde se využívá zatím pouze několik málo základních druhů AED: fenobarbital, imepitoin, bromid draselný, levetiracetam, zonisamid, primidon aj. (Podell, 2013).

7.1.1 Fenobarbital

Nejpoužívanějším AED je v dnešní době fenobarbital (obr. 14). Toto léčivo se doporučuje jako monoterapie a teprve pokud není dosaženo požadovaných výsledků, přistupuje se ke



Obr. 14: Fenobarbital
Zdroj: Autorská fotografie

kombinaci fenobarbitalu s jiným léčivem.

Počáteční terapie je často zahájena na dávce $1\text{--}2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ tělesné hmotnosti. K zajištění větší kontroly záchvatů se dávka může postupně zvyšovat až na $2\text{--}8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ tělesné hmotnosti zvířete, aby se dosáhlo větší kontroly záchvatů (McConkey a kol., 2012).

Fenobarbital se vyskytuje ve dvou základních formách, jako hypnotikum a antiepileptikum Luminal®, který se zkratkou Vet vyrábí i specializovaná firma pro veterinární medicínu a obecný, společný pro humánní i veterinární účely Phenoleptil®. Luminal® je 100 mg tableta, zatímco Phenoleptil® je k dispozici ve formě 12,5 a 50 mg tablet (Bankstahl a kol., 2013).

V době záchvatu, kdy není možné podání tablet, můžeme zvolit také intramuskulární podání Luminalu v injekční podobě (obr. 15).



Obr. 15: Injekční Luminal, Zdroj: Autorská fotografie

7.1.2 Imepitoin

Imepitoin je poměrně nově schválené AED v Evropské unii. Bylo vyvinuto z řady imidazolinů vzhledem k jeho výrazné antiepileptické činnosti s kombinací vysoké snášenlivosti (Rundfeldt a kol., 2014). Toto léčivo se využívá buď jako monoterapeutické nebo jako doplněk k jinému AED. Většina lékařů doporučuje perorální podání Imepitoinu k doplnění fenobarbitalu nebo primidonu.

7.1.3 Bromid draselný

U celé řady psů se dnes již přistupuje k léčbě pomocí bromidu draselného buď jako monoterapie, nebo jako doplňku fenobarbitalu či primidonu. Použití fenobarbitalu jako monoterapie se v porovnání s bromidem draselným považuje za účinnější, ale důkazů podporujících toto tvrzení je dosud nedostatečné množství (Rieck a kol., 2006).

7.1.4 Levetiracetam

Tento lék se používá jako doplněk k ostatním AED. Současné perorální podání levetiracetamu znamená úspěšnější léčbu. Studie Volka a kol. (2008) uvádí, že jeho samostatné podání je zpočátku efektivní, ale po 4–8 měsících došlo u 6 z 9 léčených psů k nárůstu frekvence záchvatů. Celkově ale studie doporučila používání levetiracetamu ne jako monoterapii, ale jako doplněk podporující účinnost AED.

7.1.5 Zonisamid

Lék zonisamid většinou není využíván při monoterapii, ale pouze jako doplněk k jiným AED, a to především k fenobarbitalu nebo bromidu draselnému (Charalambous a kol., 2014). V jedné studii byl uveden případ devítiletého rotvajlera s epilepsií, u něhož byla zahájena monoterapie zonisamidem. Po 3 týdnech byl pes hospitalizován se zvracením, nechutenstvím a dalšími potížemi. Biochemické vyšetření ukázalo výrazně zvýšenou hladinu jaterních enzymů naznačující hepatocelulární poškození. Následně nebyla identifikována žádná příčina, jež by vedla k onemocnění jater. Z toho důvodu vyvstalo podezření na možné vyvolání nemoci zonisamidem, tento lék se vysadil a nahradil bromidem draselným. Po podpůrné léčbě došlo ke kompletní obnově a normalizaci jaterních enzymů za 8 týdnů po ukončení léčby zonisamidem. Na základě rozsáhlejšího výzkumu se zdá, že tento lék není obecně nijak rizikový. Nežádoucí účinky včetně ataxie, letargie a zvracení byly mírné, pouze přechodné a nevyžadovaly přerušování léčby (Schwartz a kol., 2011).

7.1.6 Primidon

Použití primidonu jako monoterapie je ve většině případů doporučeno. Bylo dokonce také zjištěno, že ihned na počátku léčby epilepsie psů je účinnější než fenobarbital. Ten je ale ještě mnohem rozšířenější, a proto ho většina z lékařů volí jako první terapeutickou pomoc (Rieck a kol., 2007).

7.1.7 Ostatní doplňková antiepileptika

Ostatní AED se již v monoterapii téměř nevyužívají, spíše se indikují pouze jako doplňkové k jiným výše zmíněným AED. Perorálně se zvažuje využívání léku Gabapentin či Pregabalin v kombinaci s fenobarbitalem nebo bromidem draselným. Valporát sodný je řazen také mezi doplňkové AED, a to buď k fenobarbitalu, nebo primidonu. Mezi doplňková AED se řadí také topiramát, který se podává spolu s levetiracetamem, fenobarbitalem nebo bromidem draselným. (Charalambous a kol., 2014).

8. Genetické aspekty

Epilepsie je kauzální onemocnění, u jehož některých forem může svou roli sehrávat dědičnost. Některé typy epilepsie jakožto nejčastějšího neurologického onemocnění psů mají tedy genetický podklad. Na druhé straně se do epilepsií nezahrnují některé záchvatovité poruchy, i když je u nich prokázána dědičnost. Genové mutace byly dosud popsány u dvou forem psí epilepsie, a to u primární (PE) a idiopatické epilepsie (IE). Genetické testování je při diagnóze, prognóze a rozhodování o zařazení daného jedince do chovu dosud využíváno pouze v malém rozsahu. Bylo zatím popsáno pouze 10 genů u několika plemen psů. Specifické genetické testy ještě nejsou vyvinuty a v mnoha studiích u různých plemen psů s PE nebo IE se nepodařilo identifikovat konkrétní gen nebo lokus. Složitost pátrání po konkrétní mutaci naznačuje, že podobně jako u mnoha lidských genetických epilepsií jde i zde o dědičnost multifaktoriální, při níž se uplatňuje mnoho genů a environmentální vlivy. Díky novějším technologiím dochází v současnosti k dalším pokrokům ve výzkumu (Ekenstedt a kol., 2013).

Někdy může docházet k významovému překrytí kategorií epilepsie. Například některé genetické mutace mohou být příčinou metabolických abnormalit, jež mohou vést k vyvolání epilepsie. Na základě klinického stavu jsou tyto epilepsie klasifikovány jako sekundární (SE) i přes genetické příčiny této poruchy. Genetické epilepsie byly studovány kromě psů také u člověka a myši a je třeba poznamenat, že existuje mnoho paralel mezi syndromy u všech tří biologických druhů. U lidí bylo objeveno několik vzácných genů, jež identifikují epilepsii danou genetickým základem. Mnohé z nich jsou klasifikovány jako “iontové kanálopatie“ s mutacemi v genech kódujících sodné, vápenaté, draselné a chloridové iontové kanály.

Kauzální mutace byly také pozorovány u jiných genů zapojených do neuronových signalizací, včetně neurotransmiterů, jako je např. receptor gama-aminomáselné kyseliny nebo acetylcholinové receptory (Poduri a Lowenstein, 2011).

Přes všechny tyto objevy zůstává dosud většina lidských genetických epilepsií na molekulární úrovni neobjasněna, a přesto, že u většiny byl zjištěn silný genetický základ, jejich způsob dědičnosti je složitý a u mnoha se kromě genetického vlivu uplatňuje i vliv prostředí (Petrovski a Kwan, 2013).

Existuje velký zájem, záměrně navodit mutace, které by pomohly snížit riziko epilepsie nebo alespoň usnadnily průběh léčby. Dosud bylo vytvořeno několik desítek modelů myši epilepsie s různými mutacemi - několik z nich je spontánních, ale většina z nich byla navozena záměrně (McNamara a Puranam, 1998).

8.1 Formy genetického výzkumu

Při zkoumání genů způsobujících epilepsii psů bylo popsáno několik způsobů, jak k výzkumu přistupovat. Jediný kauzální gen pro PE byl zatím objeven pouze u plemene italský vodní pes. Kandidátní geny jsou určovány na základě jejich biologické funkce, nebo na základě znalosti mutací těchto genů již známých a spojovaných s podobnou chorobou záchvatovitěho typu. U takového výzkumu se tedy přistupuje přímo k posouzení předem stanoveného genu (Williams a Battaglia, 2013). K těmto studiím je přistupováno pouze jako ke kontrole při určitém podezření a předmětem zájmu jsou rozdíly v DNA sekvencích mezi dvěma odlišnými

skupinami, z nichž jedna prokazuje známky onemocnění a druhá je klinicky zdravá bez jakýchkoli projevů zkoumané choroby (Rees, 2010).

Druhou možností zjišťování kauzálních mutací jsou vazebné studie. Tyto studie jsou poměrně náročné, zvláště vzhledem k požadavkům na zkoumané vzorky, jež musí být zároveň jak od nemocných jedinců, tak i od jejich rodinných příslušníků, kteří nejsou touto chorobou postiženi. Využívá se zde genů a genetických markerů, které se nachází na chromozomu a společně se dědí. Tento výzkum může probíhat buď v okolí kandidátních genů, nebo se mohou použít DNA markery rozptýlené v celém genomu (Lucarini a kol., 2007).

Poslední možností je studium variability na základě detekce jednonukleotidových polymorfizmů. Porovnává se DNA postižených a zdravých jedinců a zjišťuje se, zda se jedna alela nevyskytuje v genomu postiženého jedince častěji než v kontrolní skupině (Ekenstedt a kol., 2011).

8.2 Výzkum genetického základu epielapsie

U několika málo plemen psů byl doposud prokazatelně zjištěn genetický základ této choroby. Genová mutace pro PE byla prokázána u italského vodního psa a velmi podobné závěry vyšly i u belgického ovčáka (Oberbauer a kol., 2013). Mnoho dalších plemen psů je předmětem genetického výzkumu pro PE, ale klinický popis jejich onemocnění není dosud dostačující a předpokládané způsoby dědičnosti nebyly prokázány (Kearney, 2012).

U některých plemen zatím výzkum zahájen nebyl, jako např. u finského špice, u kterého má epilepsie údajně genetický základ, ale analýza rodokmenu provedena nebyla, a tedy nebyl odvozen ani způsob dědičnosti. Ve výzkumu, jež se zabýval plemenem sheltie, bylo zjištěno, že se epileptický syndrom dědí multifaktoriálně nebo autozomálně dominantním způsobem, ačkoliv jsou u postižených psů zaznamenány také histopatologické změny v jejich mozkové tkáni. Je známo, že tyto změny mohou být primární a mohou vyvolat záchvatovité stavy. Výzkum ale předpokládal, že histopatologické nálezy vznikly až jako důsledek záchvatů (Morita a kol., 2002).

Z několika studií, které sledovaly dědičnost u PE, vyplývá, že u mnoha plemen se jedná o autozomálně recesivní dědičnost, přesto ale nejsou tyto studie schopny vyloučit také polygenní dědičnost, což naznačuje, že genetický základ pro PE může být u psů velmi komplikovaný. Toto tvrzení také podporuje rozdílný projev záchvatů. Některé se od počátku projevují pouze fokálně, jiné mohou být od začátku velmi silné v podobě grand-mal záchvatů či navazujících klastr záchvatů. Stejně tak je rozdílná frekvence záchvatů a odpověď na zvolenou léčbu, tj. rozdílná reakce na AED a míra úspěšnosti v regulaci záchvatů, a to jak mezi jednotlivými plemeny psů, tak i mezi jedinci příslušného plemene (Munana a kol., 2012, Gullov a kol., 2011).

8.3 Popsané geny podmiňující epilepsii

U již dříve zmíněného plemene italský vodní pes je typický projev nemoci záchvatovými stavy v období od 4 měsíců věku. U tohoto plemene byla zjištěna mutace na *LGI2* (gen způsobující benigní familiární juvenilní epilepsii - BFJE, repeticí bohatou na leucin), což představuje ekvivalent lidského genu *LGII* pro epilepsii. Tato objevená mutace byla popsána jako první u psí epilepsie a předurčila další pokrok ve výzkumu (Seppala a kol., 2011).

Progresivní myoklinické epilepsie, jež jsou způsobené nejen geneticky, ale zároveň také metabolickými poruchami, jsou skupinou velmi těžko řešitelných poruch a vyznačují se často progresivním neurologickým zhoršením stavu. Jedinci postižení tímto typem nemoci mají většinou také histopatologické abnormality, které mohou být pozorovány při posmrtných analýzách. U této varianty epilepsie bylo dosaženo značného pokroku v identifikaci mutací. Doposud bylo popsáno 9 genů, které souvisejí s rozvojem epilepsie (Sanders a kol., 2010).

První mutace vyvolávající metabolickou epilepsii psů byla popsána také u tzv. Lafora onemocnění u miniaturního drsnorstého jezevčíka. Toto autozomálně recesivní onemocnění je výsledkem expanze dvanácti nukleotidové sekvence, zahrnující 14–26 repetic v genu *EPM2B*, gen kódující malin E3 ligázu, protein podílející se na metabolismu sacharidů. Lafora onemocnění je charakteristické histopatologickými změnami v různých tkáních, včetně mozku, svalů, jater a srdce. V jiném chovu bylo zkoumáno Lafora onemocnění u plemene beagle, ale nebyla zde

prokázána přítomnost expanzní mutace. I přesto je možnost těchto změn v různých tkáních jasným důkazem, že mutace jednoho genu může vyvolat podobné onemocnění u různých plemen psů (Ekenstedt a kol., 2013).

Další výzkumy identifikovaly mutace u 8 genů pro neuronální ceroidní lipofuscinózu (NCLs), dědičnost všech těchto mutací je autozomálně recesivní. *NCL* způsobující epilepsii jsou lysozomální poruchy vyznačující se tím, že akumulují lysozomální látky v nervovém systému, čímž dochází k vyvolání generalizovaných epileptických záchvatů. Souhrn všech těchto genů je patrný z tab. 1, kde jsou uvedena všechna plemena se známými genetickými mutacemi, pro epilepsie a pro něž jsou k dispozici genetické testy (Ekenstedt a kol., 2013).

Tab. 1: Identifikované mutace v psí epilepsii, Zdroj: Ekenstedt a kol. (2013)

Plemeno	Typ	Věk nástupu záchvatu	Mutace genu	Typ mutace
Italský vodní pes	BFJE	5–9 týdnů	<i>LGI2</i>	nesmyslná mutace
Miniaturní hrubosrstý jezevčík	Lafora onemocnění	6–9 let	<i>EPM2B</i>	expanze 12-ti nukleotidové sekvence
Anglický setr	NCL	1–2 roky	<i>CLN8</i>	mutace měnící smysl kodonu
Border kolie	NCL	proměnlivé, ale již i v 15 měsících	<i>CLN5</i>	nesmyslná mutace
Americký buldok	NCL	před 2. rokem	<i>CTSD</i>	mutace měnící smysl kodonu
Jezevčík	NCL	> 9 měsíců	<i>TPPI</i>	SNP – delece (jednonukleotid. polymorfismus delece)
	NCL	< 9 měsíců	<i>PPT1</i>	SNI - inserce
Americký stafordšířský teriér	NCL	3–5 let	<i>ARSG</i>	nesynonymní substituce
Australský ovčák	NCL	< 2 roky	<i>CLN6</i>	mutace měnící smysl kodonu
Tibetský teriér	NCL	v dospělosti	<i>ATPI3A2</i>	SNP - delece

První genetické mutace *NCL* byly objeveny u plemene anglický setr, u nichž byla popsána mutace měnící smysl kodonu na *CLN8* genu (kódujícího neuronální ceroidní lipofuscinózu typu 8) a u border kolií, kde je mutace zachycena na *CLN5* genu

(kódujícího neuronální ceroidní lipofuscinózu typu 5). Dále pak byla zjištěna mutace měnící smysl kodonu na *CTSD* genu (kódujícího vrozenou neuronální ceroidní lipofuscinózu) u plemene americký buldok. Velmi zajímavé výsledky pak byly zjištěny u jezevčků, kde byly objeveny dvě různé mutace. U jedné dochází k delecí nukleotidu v *TPPI* (gen kódující neuronální ceroidní lipofuscinózu typu 2), která vede k posunu čtecího rámce a vzniku předčasného stop kodonu a u druhé mutace dochází k záměně nukleotidu v *PPTI* (gen kódující enzym palmitoyl protein hydrolázu 1) (Sanders a kol., 2010).

Mutace měnící smysl kodonu byla také objevena u australských ovčáků na *CLN6* (gen kódující neuronální ceroidní lipofuscinózu typu 6) (Katz a kol., 2011). Mutace v *NCL* byla také pozorována v dospělém věku u amerického stafordšírského teriéra, kde výsledky ukázaly nesynonymní substituci v genu *ARSG*, (zodpovědného za onemocnění metachromatická leukodystrofie) (Abitbol a kol., 2010). Poslední mutace byla popsána u tibetského teriéra a jedná se o delecí jednoho nukleotidu v genu *ATP13A2* (kódujícího ATPázu typu 13A2) (Wohlke a kol., 2011).

S výjimkou *NCL* genu *ARSG* u amerického stafordšírského teriéra je ostatních 7 genů, jež jsou spojené s lysozomální funkcí, známo rovněž jako lidské *NCL* geny. Mutace v těchto genech často způsobuje u lidí a psů podobný klinický obraz, což ovšem nemusí být pravidlem. Znalosti, jež jsou v současné době k dispozici, poukazují, že mutace ve stejném genu může vyvolat odlišné onemocnění, co se týče neurologických příznaků, resp. neurodegenerace. Např. lidský gen *ATP13A2* může způsobit neurodegenerativní onemocnění jako je Parkinsonova choroba. Jiná mutace na tomto genu může vést k autozomálně recesivnímu *NCL* onemocnění u lidí, stejně jako u již zmíněného tibetského teriéra (Bras a kol., 2012).

8.4 Další genetické studie

Přestože plemeno kolie nepatří k těm, u nichž by byla hlášena vysoká prevalence tohoto onemocnění, byla i u něho zkoumána mutace v genu *ABCB1* (kódujícího P-glykoprotein, transportér zapojený do metabolismu kortikosteroidů), který byl u tohoto plemene zjištěn jako citlivý na ivermectin, a proto je v poslední době vyšetřován jako přidružující faktor podmiňující epilepsii u tohoto plemene (Munana a kol., 2012).

Dále se provádí výzkumy genu *ABCB1* také u australských ovčáků. Zjišťuje se, zda má tento gen nějakou souvislost s onemocněním, s věkem, ve kterém jsou pozorovány první záchvaty, klinickým průběhem, odpovědí jedince na léčbu AED apod. Význam těchto studií spočívá v potenciaálním přínosu pro prognózování a léčbu. Další publikace se věnují studiu genu pro transport dopaminu u belgických ovčáků trpících epilepsií. Výsledky z těchto pozorování však nebyly zatím podloženy dostatečným počtem jedinců. Někteří jedinci, u kterých byla mutace v tomto genu nalezena, neměli záchvaty a epilepsie u nich prokázána nebyla (Lit a kol., 2013). Na spojitost epilepsie s genetickým základem u belgických ovčáků také poukázaly studie, které se u tohoto plemene zabývaly lokusem *CFA37*, ovšem počty psů pro zhodnocení závěru jsou zatím nedostačující. (Oberbauer a kol., 2010). Studie probíhaly taktéž u dalších plemen psů, jako je např. australský ovčák a whippet, ovšem zatím bez zásadních poznatků. Tyto výzkumy byly dosud bez odhalení významné asociace a epilepsie u těchto plemen psů byly vyhodnoceny jako polygenní (Seppala a kol., 2012).

V současnosti nejsou důležité pouze objevy genetických mutací, zapojujících se do rozvoje epilepsií u psů, ale velmi diskutovaným tématem jsou také výzkumy genů majících spojitost s léčbou, tj. jsou zodpovědné za odpověď na léčbu a odolnost k AED. Zajímavá je např. studie, která se zabývá vztahem mezi genem *ABCB1* a léčbou u border kolií. U tohoto plemene dochází jen velmi zřídka ke kontrolovatelnosti záchvatů pomocí AED a většina z takto léčených jedinců odpovídá na léčbu velmi špatně. Bylo zjištěno, že za tuto špatnou odezvu u border kolií je zodpovědná mutace v oblasti promotoru *ABCB1* (Alves a kol., 2011).

8.5 Podobnost epilepsie psů s epilepsií u lidí

Je zřejmé, že v oblasti epilepsie psů je ještě celá řada otazníků a je zapotřebí provést ještě mnoho dalších studií zabývajících se diagnózou, testováním či terapií. Počáteční domněnka o tom, že geneticky podmíněné epilepsie psů jsou vyvolány jedním genem, není správná a současné publikace hovoří o polygenním vlivu. Polygenní dědičnost platí také u lidských epilepsií. Výzkumy epilepsie u psů poskytují cenné informace i pro humánní medicínu (Wong a kol., 2007), ačkoliv zjištěné mutace v sekvenci DNA u psů nemusí být vždy platné také pro člověka a jejich konstrukce se může lišit, jako např. číslo kopie dané varianty (CNV – copy number variants) (Mefford a kol., 2010).

Studie CNV u psů, pro přiblížení možnosti zapojení duplikaci jednotlivých variant do rozvoje epilepsie nyní probíhají třeba u plemen rhodéský ridgeback a shar-pei (Chen a kol., 2009, Nicholas a kol., 2011, Olsson a kol., 2011).

Také probíhají studie, jež zkoumají CNV v kombinaci s mikrodelecemi. Je prokázáno, že mikrodelece jako takové zvyšují možnost nástupu epileptických záchvatů u některých lidských pacientů. Z tohoto důvodu se přistoupilo k výzkumu i u psů, kde se studie zaměřila na kombinace s CNV. (Helbig a kol., 2009, Heinzen a kol., 2010).

Výzkumy epilepsie u člověka pokročily i díky poznatkům o epilepsii psů. Sekvenování genomu, pomohlo odhalit minimálně jeden gen podmiňující epilepsii u lidí (Veeramah a kol., 2012).

Je třeba podotknout, že výzkumy v oblasti epilepsie, ať už u lidí či u psů jsou stále na samotném začátku. Klíčovým úkolem je odhalit další faktory související s touto chorobou, studie dalších plemen psů, výzkum genetického podkladu a zkonstruování vzorců, které by vedly k objasnění dědičnosti nejen u psů, ale i u lidí (Lubin, 2012).

8.6 Vhodnost či nevhodnost připařování

Vezmeme-li v úvahu genetický podklad některých druhů epilepsie, vyvstává otázka připařování psů s epileptickými záchvaty (Slutsky a kol., 2013). Samozřejmě by tito jedinci měli být z chovu vyřazeni. Lze se však často setkat v důsledku neinformovanosti chovatele o genetickém podkladě tohoto onemocnění se zcela opačným přístupem. Někdy dokonce majitel takto postiženého jedince, jednoduše řečeno, touží po jeho potomcích, a proto tuto skutečnost záměrně zatají. Dojde tak ke zvýšení rizika rozvoje epilepsie v dalších generacích. Doufejme, že bude v budoucnu docházet k výraznému omezení takového připařování a že se díky osvětě chovatelů situace významně zlepší.

Velkou zajímavostí pro chovatelskou veřejnost v ČR by jistě byl také výzkum genetického pozadí u dalších plemen psů. Podkladem je přehled o spektru jednotlivých plemen psů u nás chovaných a nejvíce zastoupených na výstavách. Národní výstava psů v Klatovech, která se konala ve dnech 28. a 29. 6. 2014 může reflektovat poměrné zastoupení jednotlivých plemen chovaných v ČR a zařazených do FCI skupin (příloha 1–11). Ze všech FCI skupin zde byla nejpočetnější následující plemena: kolie dlouhosrstá, bernský salašnický pes, stafordšírský bulteriér, jezevčík standard drsnosrstý, německý špic trpasličí, rhodéský ridgeback, maďarský ohař krátkosrstý, zlatý retrívr, čivava krátkosrstá, whippet a z neuznaných plemen pak chodský pes.

Z těchto plemen byly dosud objeveny pouze dvě mutace genů u jezevčíků. U dalších nejvíce chovaných plemen v ČR ještě žádná důležitá genetická mutace prokázána nebyla, i když např. u zlatého retrívra a kolie byla spojitost epilepsie s genetickým faktorem zjištěna. Z chovatelského hlediska by byl objev mutací u těchto plemen velmi významný a vedl by ke snížení incidence onemocnění vyřazením jedince s touto mutací z plemenitby. To je ovšem zatím ještě otázka budoucnosti a je nutno provést ještě mnoho dalších studií genetiky podmíněných epilepsií psů.

9. Závěr

Epilepsie psů je obecně považována za jedno z nejzávažnějších nervových onemocnění, které si zaslouží zvláštní pozornost, a to nejen z hlediska léčby, ale také diagnostiky a genetické predispozice. Již je známo, že díky rozmanitosti možných příčin je k projevu epilepsie zapotřebí mnohem více faktorů než pouze jediná genová mutace. Můžeme tedy říci, že základ položený pro geneticky podmíněné epilepsie psů je sice pevně zakotven v genomu daného jedince, ale není jediným možným faktorem spouštějícím toto onemocnění, jedná se tedy o multifaktoriální chorobu.

Jak bylo dříve nastíněno, dosud bylo u psů objeveno jen několik kandidátních genů pro toto onemocnění. Velmi významná studie, která odstartovala další výzkumy, byla detekce mutace v genu *LGI2* u plemene italský vodní pes. Následné studie prohloubily znalosti o významu genetiky u choroby epilepsie, např. mutace v genu *EPM2B* u plemene miniaturní drsnosrstý jezevčík, která se později ukázala také jako velmi důležitá v humánní medicíně, protože u lidských pacientů podmiňuje tzv. Lafora onemocnění. Další výzkumy odhalily dalších 8 genů, které patří do skupiny tzv. *NCL* genů (geny pro neuronální ceroidní lipofuscinózu), jejichž mutace podporuje rozvoj této choroby.

Na začátku manifestace příznaků jsou velmi důležitá vyšetření pro zjištění příčiny choroby. Epilepsie, která vznikla jako důsledek jiného onemocnění, může vést nejen k nulové odpovědi na léčbu, nýbrž také ke zvýšení frekvence a síly záchvatů a případnému zhoršení celkového zdravotního stavu. Léčba pak probíhá dle zjištěné příčiny, její vysoká úspěšnost je možná jen v případě včasného odhalení nemoci a téměř ve všech případech je celoživotní. K diagnostice epilepsie se využívají základní metody, jako je klinické či neurologické vyšetření. Velmi důležitá, avšak poměrně náročná, je diferenciální diagnostika, kterou je nutné provádět na specializovaných veterinárních klinikách. Diferenciální diagnostika spočívá v biochemickém vyšetření, rentgenografii, počítačové tomografii, magnetické rezonanci, vyšetření mozkomíšního moku a elektroencefalogramu. Dalšími možnostmi diferenciální diagnostiky by mohly být v budoucnu genetické testy určené pro jednotlivá plemena psů, které by jasně určily typ a tíži epilepsie

a zároveň by byly podkladem pro rozlišení vhodnosti či nevhodnosti připravení daných jedinců a pro indikaci vhodné léčby.

Další studie u různých plemen psů nadále pokračují, avšak prozatím bez většího úspěchu a objevu dalších mutací.

10. Seznam použité literatury

- 1) Abdellatif A., Gunther C., Peppler C., Kramer M., 2014. A rare case of splenic abscess with septic peritonitis in a German shepherd dog. *BMC Vet. Res.*, 10:201–206.
- 2) Abitbol M., Thibaud J. L., Olby N. J., Hitte C., Puech J. P., Maurer M., Pilot-Storck F., Hédan B., Dréano S., Brahimi S., Delattre D., André C., Gray F., Delisle F., Caillaud C., Bernex F., Panthier J. J., Aubin.Houzelstein G., Blot S., Tiret L., 2012. A canine arylsulfatase G (ARSG) mutation leading to a sulfatase deficiency is associated with neuronal ceroid lip-ofuscinosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107:14775–14780.
- 3) Alves L., Hulsmeyer V., Jaggy A., Fischer A., Leeb T., Drogemuller M., 2011. Poly-morphisms in the ABCB1 gene in phenobarbital responsive and resistant idiopathic epileptic border collies. *J Vet Intern Med*, 25:484–489.
- 4) Armasu M., Packer R. M. A., Cook S., Solcan G., Volk H. A., 2014. An exploratory study using a statistical approach as a platform for clinical reasoning in canine epilepsy. *The Vet Journal*, 36–41.
- 5) Bankstahl M., Bankstahl J. P., Löscher W., 2013. Is switching from brand name to generic formulations of phenobarbital associated with loss of antiepileptic efficacy?: a pharmacokinetic study with two oral formulations (Luminal® vet, Phenoleptil®) in dogs. *Veterinary Research*, 9:202.
- 6) Berendt M., Gredal H., Ersboll A., a kol., 2007. Premature death, risk factors, and life patterns in dogs with epilepsy. *J Vet Intern Med*, 21:754–759.
- 7) Bras J., Verloes A., Schneider S. A., Mole S. E., Guerreiro R. J., 2012. Mutation of the parkinsonism gene ATP13A2 causes neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Hum Mol Genet*, 21:2646–2650.
- 8) Brauer C., Jambroszyk M., Tipold A., 2011. Metabolic and toxic causes of canine seizure disorders: A retrospective study of 96 cases. *The Vet Journal*, 187: 272–275.
- 9) Brauer C., Kastner S. B. R., Rohn K., Schenk H. C., Tunsmeier J., Tipold A., 2012. Electroencephalographic reconrdings in dogs suffering from idiopathic and symptomatic epilepsy: Diagnostic value of interictal short time EEG

- protocols supplemented by two activation techniques. *The Vet. J.*, 193:185–192.
- 10) Ciliberto M., Maggi F., Treglia G., Padovano F., Calandriello L., Giordano A., Bonomo L., 2013. Comparison between whole-body MRI and Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose PET or PET/CT in oncology: a systematic review. *Radiol Oncol.*, 47(3):206–218.
 - 11) Cooper K. L., Meng Y., Harnan S., Ward S. E., Fitzgerald P., Papaioannou D., Wyld L., Ingram C., Wilkinson I. D., Lorenz E., 2011. Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for the assessment of axillary lymph node metastases in early breast cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment.*, 15:4–10.
 - 12) Dvořák R., 2011. Canine Epilepsy Resources. Databáze online [cit. 2014-12-18]. Dostupné na: <http://www.canine-epilepsy.com>.
 - 13) Ekenstedt K. J., Oberbauer A. M., 2013. Inherited Epilepsy in Dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*, 28:51–58.
 - 14) Ekenstedt K. J., Patterson E. E., Minor K. M., Mickelson J. R., 2011. Candidate genes for idiopathic epilepsy in four dog breeds. *BMC Genet.*, 12:38.
 - 15) Goiz-Márquez G., Chacón S. C., Ortiz H. S., López H. S., 2008. Canine epilepsy. *Vet Méx.*, 39:279–321.
 - 16) Gullov C. H., Toft N., Baadsager M. M., Berendt M., 2011. Epilepsy in the Petit Basset Griffon Vendéen: prevalence, semiology, and clinical phenotype. *J Vet Intern Med.*, 25:1372–1378.
 - 17) Gullov C. H., Toft N., Berendt M., 2012. A Longitudinal Study of Survival in Belgian Sheepdogs with Genetic Epilepsy. *J Vet Intern Med.*, 26:1115–1120.
 - 18) Heinzen E. L., Radtke R. A., Urban T. J., Cavalleri G. L., Depondt C., Need A. C., Walley N. M., Nicoletti P., Ge D., Catarino C. B., Duncan J. S., Kasperaviciute D., Tate S. K., Caboclo L. O., Sander J. W., Clayton L., Linney K. N., Shianna K. V., Gumbs C. E., Smith J., Cronin K. D., Maia J. M., Doherty C. P., 2010. Rare deletions at 16p13.11 predispose to a diverse spectrum of sporadic epilepsy syndromes. *Am J Hum Genet.*, 86:707–718.
 - 19) Helbig I., Mefford H. C., Sharp A. J., Guipponi M., Fichera M., Franke A., Muhle H., Kovel de C., Baker C., Spiczak S., Kron K. L., Steinich I.,

- Kleefuss-Lie A. A., Leu C., Gaus V., Schmitz B., Klein K. M., Reif P. S., Rosenow F., Weber Y., Lerche H., Zimprich F., Urak L., Fuchs K., Feucht M., Genton P., Thomas P., Visscher F., Haan G., Moller R. S., Hjalgrim H., Luciano D., Wittig M., Nothnagel M., Elger Ch. E., Nurnberg P., Romano C., Malafosse A., Koeleman B. P. C., Lindhout D., Stephani U., Schreiber S., Eichler E. E., Sander T., 2009. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet*, 41:160–162.
- 20) Howbert J. J., Patterson E. E., Stead S., M., Brinkmann B., Vasoli V., Crepeau D., Vite C. H., Sturges B., Ruedebusch V., Mavoori J., Leyde K., Sheffield W. D., Litt B., Worrell G. A., 2014. Forecasting Seizures in Dogs with Naturally Occurring Epilepsy. *PLoS ONE*, 9(1):24–31.
- 21) Hülsmeier V., Zimmermann R., Brauer C., Sauter-Louis C., Fischer A., 2010. Epilepsy in Border Collies: Clinical Manifestation, Outcome, and Mode of Inheritance. *J Vet Intern Med*, 24:171–178.
- 22) Charalambous M., Brodbelt D., Volk H. A., 2014. Treatment in canine epilepsy - a systematic review. *Veterinary Research*, 10:257.
- 23) Chen W. K., Swartz J. D., Rush L. J., Alvarez C. E., 2009. Mapping DNA structural variation in dogs. *Genome Res*, 19:500–509.
- 24) Katz M. L., Farias F. H., Sanders D. N., 2011. A missense mutation in canine CLN6 in an Australian shepherd with neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Biomed Biotechnol 2011*, ArticleID:198042.
- 25) Kearney J. A., 2012. Advances in epilepsy genetics and genomics. *Epilepsy Curr*, 12:143–146.
- 26) Knowles K., 1998. Idiopathic Epilepsy. *Clinical Techniques in Small animal Practice*. 144–151.
- 27) Lit L., Belanger J. M., Boehm D., Lybarger N., Haverbeke A., Diederich C., Oberbauer A. M., 2013. Characterization of a dopamine transporter polymorphism and behavior in Belgian Malinois. *BMC Genet*, 14:45.
- 28) Lubin F. D., 2012. Epileptogenesis: can the science of epigenetics give us answers? *Epilepsy Curr*, 12:105–110.
- 29) Lucarini N., Verrotti A., Napolioni V., Busco G., Curatolo P., 2007. Genetic Polymorphisms and Idiopathic Generalized Epilepsies. *Pediatr Neurol*; 37:157–164.

- 30) Mariani C. L., 2013. Terminology and Classification of Seizures and Epilepsy in Veterinary Patients. *Topics in Companion Animal Medicine* 28, 34–41.
- 31) Mas-Stachurska A., Miró O., Sitges M., de Caralt T. M., Perea R. J., López B., Sánchez M., Paré C., Bosch X., Ortiz-Pérez J. T., 2014. Exercise Echocardiography and Multidetector Computed Tomography for the Evaluation of Acute Chest Pain. *Rev Esp Cardiol*, 10:1250–1258.
- 32) McComsey D. F., Smith-Swintosky V. L., Parker M. H., Brenneman D. E., Malatyska E., White H. S., Klein B. D., Wlicox K. S., Milewski M. E., Herb M., Finley M. F. A., Liu Y., Lubin M. L., Qin N., Reitz A. B., Maryanoff B. E., 2013. Novel, Broad-Spectrum Anticonvulsants Containing a Sulfamide Group: Pharmacological Properties of (S)-N-[(6-Chloro-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-yl)methyl]sulfamide (JNJ- 26489112). *J Med Chem.*, 56:9019–9030.
- 33) McConcey S. E., Walker S., Adams C., 2012. Compounding errors in 2 dogs Receiving anticonvulsants. *Can Vet J*, 53:391–394.
- 34) McNamara J. O., Puranam R. S., 1998. Epilepsy genetics: an abundance of riches for biologists. *Curr Biol*, 8:R168–R170.
- 35) Mefford H. C., Muhle H., Ostertag P., Spiczak S., Buysse K., Baker C., Franke A., Malafosse A., Genton P., Thomas P., Gurnett C. A., Schreiber S., Bassuk A. G., Guipponi M., Stephani U., Helbig I., Eichler E. E., 2010. Genome-wide copy number variation in epilepsy: novel susceptibility loci in idiopathic generalized and focal epilepsies. *PLoS Genet*, 6:e1000962.
- 36) Moore S. A., 2013. A Clinical and Diagnostic Approach to the Patient With Seizures. *Topics in Companion Animal Medicine*, 28:46–50 .
- 37) Morita T., Shimada A., Takeuchi T., Hikasa Y., Sawada M., Ohiwa S., Takahashi M., Kubo N., Shibahara T., Miyata H., Ohama E., 2002. Cliniconeuropathologic findings of familial frontal lobe epilepsy in Shetland sheepdogs. *Can J Vet Res*, 66:35–41.
- 38) Munana K. R., Nettifee-Osborne J. A., Bergman J. R. L., Mealey K. L., 2012. Association between ABCB1 genotype and seizure outcome in collies with epilepsy. *J Vet Intern Med*, 26:1358–1364.
- 39) Murthy V. D., Gaitero L., Monteith G., 2014. Clinical and magnetic resonance imaging (MRI) findings in 26 dogs with canine osseous-associated cervical spondylomyelopathy. *Can Vet J*, 55:169–174.

- 40) Nicholas T. J., Baker C., Eichler E. E., Akey J. M., 2011. A high-resolution integrated map of copy number polymorphisms within and between breeds of the modern domesticated dog. *BMC Genomics*, 12:414.
- 41) Oberbauer A. M., Belanger J. M., Grossman D. I., Regan K. R., Famula T. R., 2010. Genome- wide linkage scan for loci associated with epilepsy in Belgian shepherd dogs. *BMC Genet*, 11:35.
- 42) Oberbauer A. M., Grossman D. I., Irion D. N., Schaffer A. L., Eggleston M. L., Famula T. R., 2003. The genetics of epilepsy in the Belgian tervuren and sheepdog. *J Hered*, 94:57–63.
- 43) Olsson M., Meadows J. R., Truve K., Pielberg G. R., Poppo F., Mauceli E., Quilez J., Tonomura N., Zanna G., Docampo M. J., Bassols A., Avery A. C., Karlsson E. K., Thomas A., Kastner D. L., Bongcam-Rudloff E., Webster M. T., Sanchez A., Hedhammar A., Remmers E. F., Andersson L., Ferrer L., Tintle L., Lindblad-Toh K., 2011. A novel unstable duplication upstream of HAS2 predisposes to a breed-defining skin phenotype and a periodic fever syndrome in Chinese Shar-Pei dogs. *PLoS Genet*, 7:e1001332.
- 44) Park H. J., Seo D. K., Song K. H., Seo K. W., 2014. Paroxysmal Dyskinesia Suspected as Canine Epileptoid Cramping Syndrome in a Young Yorkshire Terrier Dog. *J. Vet. Med*, 76(8):1129–1132.
- 45) Petrovski S., Kwan P., 2013. Unraveling the genetics of common epilepsies: approaches, platforms, and caveats. *Epilepsy Behav*, 26:229–233.
- 46) Podell M., 2013. Antiepileptic Drug Therapy and Monitoring. *Topics in Compan An Med*, 28:59–66.
- 47) Poduri A., Lowenstein D., 2011. Epilepsy genetics- past, present, and future. *Curr Opin Genet Dev*, 21:325–332.
- 48) Rees M. I., 2010. The genetics of epilepsy- The past, the present and future. *Seizure*, 19:680–683.
- 49) Rieck S., Rundfeldt C., Tipold A., 2006. Anticonvulsant activity and tolerance of ELB138 in dogs with epilepsy: a clinical pilot study. *Vet J*, 172(1):86–95.
- 50) Rundfeldt C., Gasparic A., Wlaz P., 2014. Imepitoin as novel treatment option for canine idiopathic epilepsy: pharmacokinetics, distribution, and metabolism in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 37:421–434.

- 51) Sanders D. N., Farias F. H., Johnson G. S., Chiang V., Cook J. R., O'Brien D. P., Hofmann S. L., Lu J., Katz M. L., 2010. A mutation in canine PPT1 causes early onset neuronal ceroid lipofuscinosis in a dachshund. *Mol Genet Metab*, 100:349–356.
- 52) Seppala E. H., Jokinen T. S., Fukata M., Fukata Y., Webster M. T., Karlsson E. K., Kilpinen S. K., Steffen F., Dietschi e., Leeb T., Eklund R., Zhao X., Rilstone J. J., Lindblad-Toh K., Minassian B. A., Lohi H., 2011. LGI2 truncation causes a remitting focal epilepsy in dogs. *PLoS Genet* 7:e1002194.
- 53) Seppala E. H., Koskinen L. L., Gullov C. H., Jokinen P., Karlskov-Mortensen P., Bergamasco L., Korberg I. B., Cizinauskas S., Oberbauer A. M., Berendt M., Fredholm M., Lohi H., 2012. Identification of a novel idiopathic epilepsy locus in Belgian Shepherd dogs. *PLoS One*, 7:e33549.
- 54) Shihab N., Bowen J., Volk H. A., 2011. Behavioral changes in dogs associated with the development of idiopathic epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 21:160–167.
- 55) Schwartz M., Munana K. R., Olby N. J., 2011. Possible Drug-Induced Hepatopathy in a Dog Receiving Zonisamide Monotherapy for Treatment of Cryptogenic Epilepsy. *J. Vet. Med. Sci.*, 73(11):1505–1508.
- 56) Slutsky J., Raj K., Yuhnke S., Bell J., Fretwell N., Hedhammar A., Wade C., Giger U., 2013. A web resource on DNA tests for canine and feline hereditary diseases. *Vet J*, 197:182–187.
- 57) Šrenk P., 1995. Epilepsie psů. *Pes přítel člověka*, 5:7–8, 16.
- 58) Veeramah K. R., O'Brien J. E., Meisler M. H., Cheng X., Dib-Hajj S. D., Waxman S. G., Talwar D., Girirajan S., Eichler E. E., Restifo L. L., Erickson R. P., Hammer M. F., 2012. De novo pathogenic SCN8A mutation identified by whole-genome sequencing of a family quartet affected by infantile epileptic encephalopathy and SUDEP. *Am J Hum Genet*, 90:502–510.
- 59) Volk H. A., Matiasek L. A., Lujan Feliu-Pascual A., Platt S. R., Chandler K. E., 2008. The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmaco-resistant epileptic dogs. *Vet J*, 176(3):310–319.
- 60) Weissl J., Hulsmeier V., Brauer C., Tipold A., Koskinen L. L., Kyostila K., Lohi H., Sauter-Louis C., Wolf M., Fischer A., 2012. Disease Progression and Treatment Response of Idiopathic Epilepsy in Australian Shepherd Dogs. *J Vet Intern Med*, 26:116–125.

- 61) Wessmann A., Volk H. A., Parkin T., Ortega M., Anderson T. J., 2014. Evaluation of Quality of Life in Dogs with Idiopathic Epilepsy. *J Vet Intern Med*; 28:510–514.
- 62) Williams C. A., Battaglia A., 2013. Molecular biology of epilepsy genes. *Experimental Neurology*, 244:51–58.
- 63) Wohlke A., Philipp U., Bock P., Beineke A., Lichtner P., Meitinger T., Distl O., 2011. A one base pair deletion in the canine ATP13A2 gene causes exon skipping and late-onset neuronal ceroid lipofuscinosis in the Tibetan terrier. *PLoS Genet*, 7:e1002304.
- 64) Wong K. K., deLeeuw R. J., Dosanjh N. S., Kimm L. R., Cheng Z., Horsman D. E., MacAulay C., Ng R. T., Brown C. J., Eichler E. E., Lam W. L., 2007. A comprehensive analysis of common copy-number variations in the human genome. *Am J Hum Genet*, 80:91–104.
- 65) Zimmermann R., Hülsmeier V., Sauter-Louis C., Fischer A., 2009. Status Epilepticus and Epileptic Seizures in Dogs. *J Vet Intern Med*, 23:970–976.

11. Seznam použitých zkratk

<i>ABCD1</i>	Gen kódující P-glykoprotein, transportér zapojený do metabolismu kortikosteroidů
AED	Antiepileptika
ALP	Alkalická fosfatáza
ALT	Alanin transamináza
AST	Aspartát aminotransferáza
<i>ATP13A2</i>	Gen kódující ATPázu typu 13A2
<i>CLN5</i>	Gen kódující neuronální ceroidní lipofuscinózu typu 5
<i>CLN6</i>	Gen kódující neuronální ceroidní lipofuscinózu typu 6
<i>CLN8</i>	Gen kódující neuronální ceroidní lipofuscinózu typu 8
CNS	Centrální nervová soustava
CNV	Číslo kopie dané varianty - Copy number variants
CRT	Čas kapilárního plnění - Capillary refill time
CT	Počítačová tomografie
<i>CTSD</i>	Gen kódující vrozenou neuronální ceroidní lipofuscinózu
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
EEG	Elektroencefalogram
<i>EPM2B</i>	Gen kódující malin E3 ligázy, proteiny podílející se na metabolismu sacharidů
IE	Idiopatická epilepsie
<i>LGI2</i>	Gen zodpovědný za benigní familiární juvenilní epilepsii
MRI	Magnetická rezonance
NCL	Neuronální ceroidní lipofuscinóza
PE	Primární epilepsie
<i>PPT1</i>	Gen kódující enzym palmitoyl proteinhydrolázu
RTG	Rentgenografie
SE	Sekundární epilepsie
<i>TPP1</i>	Gen kódující neuronální ceroidní lipofuscinózu typu 2

12. Seznam příloh

12.1 Seznam obrázků a tabulek

Obrázek 1: Epileptický záchvat Grand-mal

Obrázek 2: Fáze záchvatu

Obrázek 3: Pravidelný postoj

Obrázek 4: Korekční reakce

Obrázek 5: Trakař

Obrázek 6: Trakař se zakloněnou hlavou

Obrázek 7: Hopsací reakce

Obrázek 8: Počítačový tomograf

Obrázek 9: Magnetická rezonance – pohled ze strany

Obrázek 10: MRI – pohled zředu

Obrázek 11: Odběr mozkomíšního moku- vpich

Obrázek 12: Samostatný odběr mozkomíšního moku

Obrázek 13: Elektroencefalogram

Obrázek 14: Fenobarbital

Obrázek 15: Injekční Luminal

Tabulka 1: Identifikované mutace v psí epilepsii

12.2 Seznam ostatních příloh

Příloha 1: Skupina FCI 1

Příloha 2, A): Skupina FCI 2

Příloha 2, B): Skupina FCI 2

Příloha 3: Skupina FCI 3

Příloha 4: Skupina FCI 4

Příloha 5: Skupina FCI 5

Příloha 6: Skupina FCI 6

Příloha 7: Skupina FCI 7

Příloha 8: Skupina FCI 8

Příloha 9: Skupina FCI 9

Příloha 10: Skupina FCI 10

Příloha 11: Skupina FCI neuznaná plemena

13. Přílohy

Příloha 1: Skupina FCI 1, Zdroj: Autorská práce

FCI 1- plemena ovčácká, pastevecká a honácká	Počet psů
Australská kelpie	4
Australský honácký pes	11
Australský ovčák	21
Bearded kolie	12
Beauceron- černý s pálením	9
Beauceron- harlekýn	4
Belgický ovčák- Groenendall	4
Belgický ovčák- Malinois	7
Belgický ovčák- Tervueren	4
Bílý švýcarský ovčák	25
Bobtail	1
Border kolie	24
Briard- černý	4
Briard- plavý a šedý	5
Československý vlčák	13
Flanderský bouvier	3
Holandský ovčák krátkosrstý	5
Kolie dlouhosrstá	29
Kolie krátkosrstá	13
Německý ovčák- dlouhosrstý	5
Německý ovčák- krátkosrstý	8
Pyrenejský ovč. s dl. srstí v obličejí	1
Sheltie	9
Slovenský čuvač	10
Šiperka	1
Welsh corgi cardigan	1
Welsh corgi pembroke	15

Příloha 2, A): Skupina FCI 2, Zdroj: Autorská práce

FCI 2- pinčové, knírači, plemena molossoidní a švýcarští salašnickí psi	Počet psů
Anatolský pastevecký pes	3
Anglický buldok	19
Anglický mastif	8
Appenzellský salašnický pes	9
Argentinská doga	5
Bernský salašnický pes	59
Bordeauxská doga	18

Příloha 2, B): Skupina FCI 2, Zdroj: Autorská práce

Brazilská fila	4
Bullmastif	11
Dobrman- černý s pálením	7
Entlebuchský salašnický pes	4
Hovawart	33
Italský corso pes	5
Kanárská dogo	2
Kavkazský pastevecký pes	11
Knírač malý bílý	2
Knírač malý černostříbrný	7
Knírač malý černý	7
Knírač malý pepř a sůl	11
Knírač střední černý	3
Knírač střední pepř a sůl	5
Knírač velký černý	9
Landseer	5
Leonberger	22
Mallorská dogo	1
Německá dogo- černá	7
Německá dogo- modrá	6
Německá dogo- skvrnitá	5
Německá dogo- žíhaná	4
Německá dogo- žlutá	2
Německý boxer- zlatý	14
Německý boxer- žíhaný	11
Německý pinč- černý s pálením	1
Německý pinč- červenohnědý	1
Novofunlandský pes	16
Pyrenejský horský pes	14
Pyrenejský mastif	2
Rotvajler	11
Ruský černý terier	3
Shar-pei	5
Svatobernartský pes dlouhosrstý	3
Svatobernardský pes krátkosrstý	3
Šarplaninský pastevecký pes	4
Španělský mastif	4
Tibetská dogo	20
Tornjak	1
Tosa-inu	7
Trpasličí pinč- černý s pálením	4

Příloha 3: Skupina FCI 3, Zdroj: Autorská práce

FCI 3- teriéři	Počet psů
Airedale terier	9
Americký stafordširský terier	24
Australský silsky terier	3
Border terier	9
Bullterier	21
Cairn terier	7
Dandie dinmont terier	5
Foxterier drsnosrstý	7
Foxterier hladkosrstý	11
Irish soft coated wheaten terier	1
Irský terier	5
Jack russell terier	21
Kerry blue terier	9
Manchester terier	1
Miniaturní bullterier	5
Německý lovecký terier	7
Norfolk terier	3
Norwich terier	4
Parson russell terier	6
Skotský terier	2
Skye terier	2
Stafordširský bullterier	62
Welsh terier	10
West highland white terier	11
Yorkširský terier	28

Příloha 4: Skupina FCI 4, Zdroj: Autorská práce

FCI 4- jezevčici	Počet psů
Jezevčík králičí dlouhosrstý	5
Jezevčík králičí drsnosrstý	4
Jezevčík králičí hladkosrstý	1
Jezevčík standard dlouhosrstý	9
Jezevčík standard drsnosrstý	24
Jezevčík standard hladkosrstý	20
Jezevčík trpasličí dlouhosrstý	22
Jezevčík trpasličí drsnosrstý	4
Jezevčík trpasličí hladkosrstý	7

FCI 5- špicové a tzv. primitivní plemena	Počet psů
Trpasličí pinč- červenohnědý	3
Velký švýcarský salašnický pes	14
Akita-inu	10
Aljašský malamut	3
Americká akita	9
Basenji	4
Faraónský pes	3
Hokkaido-ken	1
Chow-chow červený a ostatní	2
Kishu-inu	1
Lapinkoira	1
Mexický naháč- malý	1
Mexický naháč- střední	2
Německý špic malý- černý a hnědý	2
Německý špic malý- nové barvy	10
Německý špic střední- nové barvy	3
Německý špic trpasličí	17
Německý špic velký- bílý	1
Německý špic velký- černý a hnědý	3
Německý špic vlčí	7
Peruánský naháč malý	1
Peruánský naháč střední	2
Peruánský naháč velký	1
Samojed	4
Shiba-inu	7
Sibiřský husky	5
Švédský vallhund	2
Thajský ridgeback	2

Příloha 6: Skupina FCI 6, Zdroj: Autorská práce

FCI 6- honiči a barváři	Počet psů
Basset hound	11
Bavorský barvář	7
Beagle	14
Black and tan coonhound	1
Bloodhound	2
Dalmatin	11
Hannoverský barvář	2
Německý brakýř	5
Poitevin	1
Polský ogar	1
Porcelaine	2
Rhodéský ridgeback	39
Srbský honič	2
Štýrský brakýř	1
Švýcarský honič- bernský honič	3
Švýcarský honič- švycký honič	1
Velký hrubosrstý vendéeský basset	4

Příloha 7: Skupina FCI 7, Zdroj: Autorská práce

FCI 7- ohaři	Počet psů
Anglický setr	15
Auvergueský ohař krátkosrstý	1
Český fousek	10
Gordonsetr	8
Irský červenobílý setr	2
Irský setr	11
Italský ohař- hnědý bělouš	1
Italský ohař- oranžový bělouš	1
Italský spinone- hnědý bělouš	1
Maďarský ohař drátosrstý	1
Maďarský ohař krátkosrstý	30
Malý munsterlandský ohař	2
Německý ohař drátosrstý	1
Německý ohař krátkosrstý	17
Pointer	4
Slovenský ohař hrubosrstý	1
Velký munsterlandský ohař	2
Výmarský ohař dlouhosrstý	3
Výmarský ohař krátkosrstý	23

FCI 8- slídiči, retrieveri a vodní psi	Počet psů
Americký kokršpaněl- černý a černý s pálením	5
Americký kokršpaněl- ostatní jednobarevní	5
Americký kokršpaněl- vícebarevní	3
Anglický kokršpaněl- černý a černý s pálením	10
Anglický kokršpaněl- vícebarevný	5
Anglický kokršpaněl- ostatní jednobarevní	8
Anglický špringr španěl	17
Curly coated retriever	1
Flat coated retriever	22
Chesapeake bay retriever	5
Irský vodní španěl	1
Kooikerhondje	2
Labradorský retriever	23
Lagotto romagnolo	2
Německý křepelák	5
Nova scotia duck tolling retriever	3
Portugalský vodní pes	1
Welšspringršpaněl	8
Zlatý retriever	37

FCI 9- společenská plemena	Počet psů
Belgický grifonek	9
Bišonek	11
Boloňský psík	6
Bostonský terier	12
Brabantík	15
Bruselský grifonek	8
Coton de tuléar	5
Čínský chocholatý pes bez srsti	24
Čínský chocholatý pes osrstěný	13
Čivava dlouhosrstá	14
Čivava krátkosrstá	27
Francouzský buldoček	22
Havanský psík	3
Japan-chin	5
Kavalír king charles španěl- blenheim	14
Kavalír king charles španěl- černý s pálením	6
Kavalír king charles španěl- ruby	6
Kavalír king charles španěl- trikolor	11
King charles španěl	6
Lhasa apso	6
Maltézský psík	6
Mops- aprikot s černou maskou	2
Mops- černý	6
Mops- plavý s černou maskou	19
Papillon- do 2,5 kg	8
Papillon- nad 2,5 kg	9
Pekingský palácový psík	6
Pudl velký	12
Pudl střední	12
Pudl trpasličí	5
Pudl toy	8
Shih-tzu	14
Tibetský španěl	5
Tibetský terier	3

Příloha 10: Skupina FCI 10, Zdroj: Autorská práce

FCI 10- chrti	Počet psů
Afgánský chrt	21
Anglický chrt- greyhound	1
Azavak	2
Barzoj- ruský chrt	13
Deerhound	2
Irský vlkodav	24
Italský chrtík	15
Maďarský chrt	1
Saluky- perský chrt s třásněmi	10
Sloughi	4
Whippet	33

Příloha 11: Skupina FCI- neuznaná plemena, Zdroj: Autorská práce

FCI- neuznaná plemena	Počet psů
Americký bezsrstý terier	5
Americký buldok	1
Boerboel	7
Český horský pes	7
Český strakatý pes	6
Chodský pes	18
Louisianský leopardí pes	7
Moskevský strážní pes	8
Patterdale terier	2
Pražský krysařík- černý s pálením	11
Pražský krysařík- ostatní barvy	10
Ruská barevná bolonka	1