

**Česká zemědělská univerzita v Praze**

**Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů**

**Katedra veterinárních disciplín**



**Epilepsie u psů  
Bakalářská práce**

**Kateřina Fialová**

**Kynologie**

**Doc. Ing. Eva Chmelíková, Ph. D.**

© 2018 ČZU v Praze

### **Čestné prohlášení**

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci „Epilepsie u psů“ jsem vypracoval(a) samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autor(ka) uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 20.4.2018

---

### **Poděkování**

Děkuji doc. Ing. Evě Chmelíkové, Ph. D. za pomoc při výběru a vedení bakalářské práce.  
Touto cestou bych také ráda poděkovala spolužačce Pavle Pařízkové při získávání odborných článků.

# Epilepsie u psů

## Souhrn

Epilepsie je jedno z nejčastějších neurologických onemocnění u psů. Výskyt onemocnění v poslední době vzrostl a je potřeba se mu intenzivně věnovat. Postižení může vzniknout úrazem, nebo nedostatečnou funkcí orgánů či onemocněním jiných orgánových systémů. Nejčastěji se můžeme setkat s takzvanou dědičnou či idiopatickou epilepsií. Onemocnění se projevuje náhlou, krátkodobou a přechodnou událostí, která se označuje jako epileptický záchvat.

Mezinárodní liga proti epilepsii sjednotila terminologii epilepsie a epileptických záchvatů, avšak klasifikace ve studiích a veterinární praxi není ustálená. Diagnostika epilepsie u psů je omezená, jelikož při některých vyšetření je zapotřebí celkové anestezie nebo je velmi nákladná a majitelé postižených jedinců ji odmítají. Léčba epilepsie je doživotní a psům mohou být podávány i humánní léky. Díky většímu výskytu a vzrůstajícímu zájmu o epilepsii u psů se vytvářejí nové léčebné postupy a testují se nové léky. Výzkum psí epilepsie by mohl napomoci při léčbě lidských pacientů. Jedinci se zjištěnou idiopatickou epilepsií by se neměli zařazovat do chovu, včetně jejich sourozenců, u kterých se může onemocnění také projevit.

**Klíčová slova:** pes, onemocnění, epilepsie, záchvat

# Dog epilepsy

## **Summary**

Epilepsy is one of the most common neurological diseases for dogs. Nowadays, there is a major interest in this disease due to its growing incidence. Disability may be caused by an injury or an inadequate function of organs or diseases of other organ system. Most often is inherited idiopathic epilepsy. The illness is manifested by a sudden, short-term and transient event, which is called epileptic seizure.

The International League Against Epilepsy has unified the terminology of epilepsy and epileptic seizures but classification in studies and veterinary practise is unstable. Diagnosis of dog epilepsy is restricted because some examination requires general anesthesia or it is very expensive and the owners refuse it. Medical treatment of epilepsy is life-threatening and dogs may be given human medicine. Due to the increased incidence and interest in dog epilepsy, new medical treatments are being developed and new medicines are being tested. Dog epilepsy research could help with the medical treatment of human patients. Individuals with established idiopathic epilepsy should not be integrated in the breed, including their siblings, for whom the disease may also reveal.

**Keywords:** disease, dog, epilepsy, seizure

# Obsah

<b>1</b>	<b>Úvod</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Epilepsie u psů obecně</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Rozdělení epilepsie</b>	<b>4</b>
2.1.1	Strukturální (sekundární) epilepsie	6
2.1.2	Idiopatická epilepsie	7
2.1.3	Reaktivní záchvaty	10
2.1.4	Epilepsie neznámého původu	10
<b>2.2</b>	<b>Klasifikace typu záchvatů</b>	<b>10</b>
2.2.1	Fokální epileptické záchvaty	13
2.2.2	Generalizované epileptické záchvaty	14
2.2.3	Fokální epileptický záchvat se vyvíjí do generalizovaného	15
<b>3</b>	<b>Diagnostika epilepsie</b>	<b>15</b>
<b>3.1</b>	<b>Elektroencefalogram (EEG)</b>	<b>16</b>
<b>3.2</b>	<b>Magnetická rezonance (MRI)</b>	<b>18</b>
<b>3.3</b>	<b>Rentgenové vyšetření (RTG)</b>	<b>19</b>
<b>3.4</b>	<b>Výpočetní tomografie (CT)</b>	<b>19</b>
<b>3.5</b>	<b>Analýza mozkomíšního moku (CSF)</b>	<b>20</b>
<b>3.6</b>	<b>Diagnostika epileptických záchvatů</b>	<b>20</b>
<b>3.7</b>	<b>Diagnóza strukturální epilepsie</b>	<b>21</b>
<b>3.8</b>	<b>Diagnóza idiopatické epilepsie</b>	<b>22</b>
<b>4</b>	<b>Léčba</b>	<b>23</b>
<b>4.1</b>	<b>Doporučená doba a dávka antiepileptik</b>	<b>24</b>
<b>4.2</b>	<b>Výběr antiepileptik</b>	<b>24</b>
4.2.1	Fenobarbital (PB)	25
4.2.2	Bromid draselný	26
4.2.3	Levetiracetam	26
4.2.4	Pregabalin	27
4.2.5	Topiramat	27
4.2.6	Felbamat	27
4.2.7	Zonisamid	27
4.2.8	Gabapentin	28
<b>4.3</b>	<b>Akutní terapie záchvatu</b>	<b>28</b>
<b>4.4</b>	<b>Péče o psa s epilepsií</b>	<b>28</b>
<b>5</b>	<b>Prevence</b>	<b>29</b>
<b>6</b>	<b>Dědičnost</b>	<b>30</b>

<b>7 Závěr .....</b>	<b>32</b>
<b>8 Reference: .....</b>	<b>33</b>

# 1 Úvod

S narůstající oblibou určitých plemen psů, která mohou mít genetickou predispozici pro epilepsii, se počet psů s tímto onemocněním stále navyšuje. Epilepsie však může postihnout psa jakéhokoliv plemene a věku, nejčastěji jsou ale onemocněním postiženi mladí psy ve věku od půl roku do dvou let. Proto je potřeba se problematice hlouběji věnovat a snažit se nalézt nové směry, které pomohou psům a jejich majitelům se lépe s diagnózou epilepsie vyrovnat a umožnit jim vést co nejdéle a nejkvalitnější život.



## 2 Epilepsie u psů obecně

Epilepsie u zvířat nebyla v minulosti téměř vůbec zkoumána. Pozornost se k ní obrací až v současnosti kvůli jejímu poměrně vysokému výskytu (v psí populaci kolem 3 %). První zmínky se ale objevují začátkem 19. století. V případě psů má toto onemocnění i jiný rozměr, který se v humánní medicíně vyskytnout nemůže. Je jím sociální význam mezi majitelem a zvířetem, který není zanedbatelný a ovlivňuje jejich vztah v relativně vysoké míře (Šrenk a Jaggy, 2000).

Pojem epilepsie pochází ze starořeckého *epilepsis*, jehož původ je zakořeněn ve slově *epilambanein*, což se v původním významu dá chápat jako držet se nebo útok. Tato etymologie se už ve starověkém Řecku týkala záchvatových onemocnění a celkem dobře demonstruje stav, který popisuje. V současné době ale význam chybně směřuje k pojmenování všech záchvatů a křečí, přičemž tento pojem má správně popisovat jen idiopatické epilepsie (neznámého původu) – funkční poruchy mozkových buněk. Tato práce se ale bude držet všeobecně užívaného významu, který zahrnuje víc typů onemocnění, jejich příčin a projevů (Šrenk, 1998).

Epileptický záchvat je krátkodobý výskyt známek abnormálně excesivní anebo synchronní neuronální aktivity v mozku. Při epileptickém záchvatu dochází k elektrickému výboji určitých nervových buněk (De Risio et al., 2015). K nervovému výboji může dojít za mnoha okolností, je důležité zjistit příčinu. V úvahu přichází mnoho možností vyvolávajících abnormální aktivitu nervových buněk. Nervové buňky mohou být zasaženy onemocněním jako například nádorem mozku či infekcí. Úrazy hlavy mohou způsobit zjizvení tkáně na mozku a s tím spojené případné záchvaty. Na ty mohou mít vliv i orgány v těle zvířete. Při snížené funkci či případné nefunkčnosti orgánů se látky, které by byly v jiném případě zneškodněny, roznáší krevním oběhem po celém těle. Mozek, orgán nejcitlivější vůči působení těchto látek, může v reakci na ně vyvolat záchvatovité nebo křečovité stavy. Poslední nabízenou možností je abnormální aktivita buněk zdravých, tedy bez zjevné příčiny. Jedná se o buňky, které nejsou ovlivněny nedostatečnou funkcí jiných orgánů, nefungují pod vlivem cizích látek, a proto se nedá najít konkrétní příčina. V tomhle případě se jedná pouze o momentální funkční nedostatek (Berendt et al., 2015).

## 2.1 Rozdělení epilepsie

Šrenk (1998) uvádí rozdělení epilepsie do 3 skupin:

První skupinou jsou záchvaty zapříčiněné onemocněním mozkové tkáně – *primární epilepsie* (záněty, infekce, nádory, abnormality způsobené vývojem, následky úrazů a přímým mozkovým poškozením) (Šrenk, 1998).

Do druhé skupiny řadíme záchvaty vznikající v důsledku onemocnění jiných orgánových systémů (nedostatečná funkce ledvin, jater, srdce, oběhového systému, slinivky břišní, štítné žlázy, nadledvinek nebo následek otravy) – *sekundární epilepsie*. Některé zdroje uvádějí pro tento typ epilepsie i název *reaktivní záchvaty* (Šrenk, 1998).

Do poslední skupiny zařazujeme záchvaty, které nemají zjistitelné primární onemocnění, ale jsou výsledkem funkčního mozkového deficitu – *idiopatická epilepsie* nebo také pouze epilepsie. Za zmínku stojí i to, že veterináři nemají sjednocený názor týkající se relevance diagnostiky tohoto typu epilepsie (Šrenk, 1998).

Nejnovější studie však klasifikují epilepsii hlavně podle etiologie: primární nebo genetická epilepsie (často nazývaná idiopatická), strukturální epilepsie, reaktivní záchvaty a epilepsie neznámého původu (kryptogenní) (Uriarte and Maestro Saiz, 2016). Následující tabulka 1. zobrazuje nejnovější veterinární terminologii a její nejčastější změny v průběhu času.

Tabulka 1.

Veterinární terminologie rozdělení epilepsie a její nejčastější změny v průběhu času (Berg and Schaffer, 2011, Berendt et al., 2015)

ILAE 1981 a 1989	ILAE 2010	Berg a Schaffer 2011
<p>Idiopatická epilepsie: neexistuje žádná jiná příčina než možná dědičná predispozice.</p>	<p>Genetická epilepsie: přímý výsledek známého nebo předpokládaného genetického defektu, u kterého jsou záchvaty hlavním příznakem poruchy. Toto označení musí být podpořené specifickými důkazy (např. molekulární genetické studie nebo studie rodin).</p>	<p>Genetika: epilepsie je přímým důsledkem genetické příčiny. Nejlepší variantou zařazení je identifikace určitého genu. Nejlepším příkladem genetické epilepsie jsou kanalopatie. Příčiny epilepsie budou identifikovány pomocí mechanismů (tj. mitochondriálních defektů respiračních řetězců atd.)</p>
<p>Symptomatická epilepsie: tento typ epilepsie je důsledkem známé nebo podezřelé poruchy centrální nervové soustavy.</p>	<p>Strukturální a metabolická epilepsie: tento typ epilepsie je sekundárním výsledkem odlišného strukturálního nebo metabolického stavu. Tyto strukturální nebo metabolické poruchy mohou mít buď získaný, nebo genetický původ.</p>	<p>Strukturálně-metabolická Epilepsie je sekundární výsledek samostatného strukturálního nebo metabolického stavu. Strukturální a metabolické pojmy byly spojeny tak, aby oddělily koncept od genetické epilepsie a také proto, že jsou často neoddelitelné. Strukturální poškození mozku (včetně mnoha vývojových vad mozkové kůry) mají často genetické příčiny a většina metabolických poruch je také genetického původu. Rozdíl mezi "genetickou" a strukturální / metabolickou epilepsií je těžko rozpoznatelný. Přesnější charakteristiky</p>

		můžeme očekávat v průběhu následujících let.
Kryptogenní (pravděpodobně symptomatická) epilepsie: jde o poruchu, jejíž příčina je skrytá nebo okultní.	Neznámá epilepsie: povaha základních příčin je dosud neznámá, může mít základní genetický základ (např. kanálopatii) nebo může být důsledkem nerozpoznané strukturální nebo metabolické poruchy.	Neznámá epilepsie prosté a přesné, tento termín jednoduše označuje nevědomí. K identifikaci příčin epilepsie jsou zapotřebí další vyšetření. Na rozdíl od kryptogenní (předpokládaných symptomů) nepředstavuje žádné domněnky a nevyžaduje žádné vysvětlení ani reinterpretaci.

### 2.1.1 Strukturální (sekundární) epilepsie

Šrenk (1998) uvádí, že strukturální epilepsie je extracerebrální onemocnění, které doprovází nedostatečná funkčnost či onemocnění jiných orgánových systémů. V období mezi záchvaty je onemocnění charakteristické přetrvávajícími deficity nervového systému. Nemoc, která bývá strukturální epilepsie nejčastěji způsobena, je hepatoencefalopatie, tedy nedostatečné činnosti jater, kdy je mozek otráven amoniakem. S tímto projevem jsou nejčastější spojené generalizované epileptické záchvaty, které trvají několik minut a přechází do skupin (klaster).

Pákozdy a spol. (2008) ve své studii uvádějí, že nejčastější onemocnění u psů je neoplasie mozku.

Záchvat je vyvolaný intrakraniální mozkovou patologií včetně vaskulárních, zánětlivých, infekčních, traumatických, anomálních či vývojových onemocnění, která lze potvrdit diagnostickým zobrazením, vyšetřením mozkomíšního moku, vyšetřením DNA nebo postmortálním nálezem (De Risio et al., 2015).

Steinmetz et al. (2013) uvádí, že 15,5 % psů s epilepsií má předchozí anamnézu poranění hlavy. Je možnost, že by traumatické epilepsie u psů mohly poskytnout model pro léčbu posttraumatické epilepsie u lidí. Trauma hlavy je úzce spojeno s vyšším rizikem vzniku epilepsie u psů a ve stejné míře i u lidí (Lowenstein, 2009).

Můžeme se také setkat s termínem strukturně-metabolická epilepsie. Tento pojem poukazuje na existenci samostatné poruchy, v některých případech není přímo spojen s epilepsií. Tento termín se používá u zvířat se strukturálním, metabolickým nebo neurologickým poškozením, které je způsobeno lézemi nebo onemocněním indukujícím epilepsii (Berg et al., 2010). Tento typ epilepsie může mít genetický původ, jako je tomu třeba u malformací kortikálního vývoje a některých metabolických poruch. Proto je velmi těžké odlišit strukturální epilepsii od „genetické epilepsie“. Rozdíl mezi „genetickou“ a strukturální / metabolickou epilepsií není zdaleka tak dokonale určen, jak by správně měl být. V následujících letech bychom měli dostat přesné rozdělení těchto termínů (Berendt et al., 2015).

### **2.1.2 Idiopatická epilepsie**

Záchvaty idiopatické epilepsie jsou způsobené dočasnou abnormální elektrickou aktivitou některých buněk mozku, která převýší určitý práh vnímavosti a způsobí tak vznik vlastních křečí. I přes rozmanitost průběhu onemocnění se vyskytuje klasický must, který je typickým znakem pro idiopatickou epilepsii. Jeden z prvních záchvatů se nazývá generalizovaný epileptický záchvat a většinou se vyskytuje od prvního do třetího roku života. Po uplynutí této fáze života bývají pacienti po dobu měsíců až roku většinou bez záchvatů. Postupně se potom začnou zase záchvaty objevovat buď ve stejné síle, či slabší a častěji. Mohou se postupně objevovat po několika měsících až každý týden. V této fázi je potřeba postiženého pacienta řádně kontrolovat (Šrenk, 1998).

Ve starší literatuře se můžeme setkat s pojmem primární epilepsie, který se už nyní nepoužívá (Berendt et al., 2015). Ohledně termínu idiopatická epilepsie se ve veterinární literatuře a veterinární a klinické praxi vedou dlouhodobě spory. Mezinárodní liga proti epilepsii (ILAE) se snaží vymezit termín „idiopatický“ (Uriarte and Maestro Saiz, 2016).

Jedním z prvních návrhů byl termín „genetická epilepsie“, který odkazuje na přímý anebo silně předpokládaný dědičný defekt nebo defekty a epileptický záchvat je znakem onemocnění (De Risio et al., 2015). Neurologové sdílí názor, že idiopatická epilepsie je jedna z nejčastěji se objevujících epilepsií u psů s prevalencí 75 % epileptických psů (Uriarte and Maestro Saiz, 2016).

Jedním z dalších navrhovaných termínů byla „neznámá epilepsie“, čímž se mělo poukázat na neznámou příčinu epileptických záchvatů. Tento pojem nebyl přijat stejně tak jako genetická epilepsie kvůli tomu, že je pojem příliš zavádějící a idiopatická epilepsie byla definována jako epilepsie primárně genetického anebo předpokládaného genetického původu, při kterém nejsou žádné podstatné neuroanatomické anebo neuropatologické abnormality ani žádná jiná onemocnění, která mají záchvaty za následek (De Risio et al., 2015). S označením také nesouhlasí autoři Berendt and Gram (1999), kteří definovali „idiopatická“ jako poruchu „samu o sobě“ a ne „příčinu neznámého“. Termín idiopatická epilepsie se používá u pacientů, u nichž není příčina záchvatů neznámá. Proto autoři zdůrazňují, že nedostatek diagnostického vybavení pravděpodobně vede k nadhodnocení idiopatické epilepsie.

Šrenk a Jaggy (2004) uvádí, že tento typ epilepsie je intracerebrální a úzce spojeno s prokazatelným onemocněním mozku.

Berendt et al. (2015) tvrdí, že pojem idiopatická epilepsie byl přímo definován, a proto jsou toho názoru, že tento termín by měl být ponechán a chápán jako překlenovací pojem, který lze třídit do tří podskupin:

1. Idiopatická epilepsie (genetická epilepsie) - příčinný gen pro epilepsii byl identifikován a bylo potvrzeno genetické zázemí.
2. Idiopatická epilepsie (podezření na genetickou epilepsii) - genetický vliv, který je ovlivňován rozšířením epilepsie u různých plemen psů, genealogická a/nebo familiární počet epileptických jedinců.
3. Idiopatická epilepsie (epilepsie neznámé příčiny) - epilepsie, při níž není známá přímá příčina záchvatů a je vyloučená strukturální epilepsie (Berendt et al., 2015).

Idiopatická epilepsie je u lidí označována jako porucha, které nepředchází žádný úraz či jiná příčina, je možná dědičná predispozice a je definován věk nástupu klinickými a elektroencefalografickými charakteristikami a předpokládanou genetickou etiologií (Uriarte and Maestro Saiz, 2016).

Primární epilepsie je jedním z dalších pojmů idiopatické epilepsie, se kterým se můžeme ve veterinární medicíně setkat. Primární epilepsie je definována jako epilepsie s chronickými recidivujícími záchvaty bez podkladové strukturální léze mozku nebo jiných neurologických příznaků. (Berendt and Gram, 1999).

Genetický původ idiopatické epilepsie byl již potvrzen genetickým testováním a je ze 2% vázán na plemennou příslušnost. I přes dědičnost idiopatické epilepsie se diagnóza nejčastěji provádí v klinické praxi pomocí vyloučení reaktivních záchvatů a strukturální epilepsie (De Risio et al., 2015).

Diagnostika idiopatické epilepsie se provádí v současnosti mnoha způsoby. Ve většině veterinárních studií se používá historie opakujících se epileptických záchvatů, běžné interiktální (mezizáchvatové) neurologické vyšetření, například elektroencefalogramem (EEG), kdy se záznam provádí mimo období epileptického záchvatu, počítání červených krvinek a sérový biochemický profil jako minimální kritéria pro diagnostiku idiopatické epilepsie. I přes všechnu snahu sjednotit výsledky biochemických profilů se výsledky v různých studiích a institucích liší. Věk psa se často nepoužívá k diagnostice, a pokud je využit jako diagnostické kritérium, je rozpětí věku rozdílné. Nejčastější věk je 1 až 5 let, 6 měsíců až 5 let anebo 6 měsíců až 6 let. Diagnóza na základě magnetické rezonance a analýz mozkomíšního moku může být velice zavádějící, jelikož se zde vyskytla velká variabilita v protokolech magnetické rezonance. Jako podpora diagnózy, při kterém nebyla provedena magnetická rezonance, byla navrhována minimální perioda 1-3 roky bez rozvoje interiktálních neurologických deficitů (De Risio et al., 2015).

### **2.1.3 Reaktivní záchvaty**

Reaktivní záchvat je termín, který se vyskytuje jako přirozená reakce nepostiženého mozku na přechodnou poruchu funkce. Porucha může mít buď metabolickou, nebo toxickou povahu, která je reverzibilní, pokud se odstraní příčina nebo porucha. Můžeme se setkat s onemocněním, jako je hepatální encefalopatie, hypoglykémie nebo elektrolytové poruchy. Vyvolaný záchvat může být považován za synonymum reaktivního záchvatu (Yuji et al., 2015).

### **2.1.4 Epilepsie neznámého původu**

Poprvé byl termín kryptogenní použit pro klasifikaci a terminologii v roce 1989, a to pro označení „pravděpodobně symptomatické“ epilepsie. V dnešní době je mnoho syndromů, které byly dříve považovány za kryptogenní, řazeny do idiopatických (Uriarte and Maestro Saiz, 2016).

Jedná se o poruchu, jejíž příčina je skrytá nebo okultní. Důvod vzniku tohoto onemocnění je neznámé a může mít genetický základ nebo být důsledkem nerozpoznané strukturální nebo metabolické poruchy, která nebyla objevena (Berendt et al., 2015). Předpokládá se, že je to symptomatické onemocnění, ale není známá žádná etiologie. Může nastat situace, při které je psí onemocnění zařazeno do epilepsie neznámého původu z důvodu nedostatku informací o záchvatech od majitele (Berendt and Lennart., 1999).

## **2.2 Klasifikace typu záchvatů**

V lidské medicíně se klade velký důraz na popsání a zařazení záchvatů. Z toho důvodu připravili neurologové v lidské medicíně formát pro přesnou klasifikaci, diagnostiku a léčbu. Ve veterinární medicíně bohužel není tolik možností, jak zjistit veškeré informace ohledně záchvatů. Kvůli nedostatku záznamů z EEG jsou jen omezené možnosti. Jednou z možností, jak dosáhnout požadovaných závěrů, je videozáznam zvířete během záchvatu (Uriarte and Maestro Saiz, 2016). Záchvat jako takový je považován za poruchu mozku, u které pacienti trpí trvalou predispozicí k záchvatům (Fisher et al., 2014). Záchvat může být definován také jako náhlá, krátkodobá a přechodná událost (Berendt et al., 2015). Záchvaty můžeme rozdělit podle nejčastěji se vyskytujících (Yuji et al., 2015).



Existuje studie zabývající se dobou přežití psů s idiopatickou a strukturální epilepsií. K analýze bylo využito sto psů přičemž, šest psů bylo vyřazeno z důvodu nedostatečných informací. Bylo zjištěno, že fokální epileptické záchvaty jsou nejvzácnější (20 %), častěji se vyskytují fokální epileptické záchvaty přecházející do generalizovaných (23 %) a nejhorněji se objevují generalizované záchvaty (51 %) (Yuji et al., 2015).

Pojmenování záchvatů se během let rozvíjelo, a proto se můžeme v literatuře setkat s různými pojmy. Šrenk a Jaggy (2000) rozdělují typy záchvatů na fokální, generalizované, jednoduché a komplexní. York and Steinberg (2009) napsali, že fokální léze způsobují jak fokální, tak generalizované záchvaty. Díky novodobým technikám a elektroklinickým důkazům se však Mezinárodní liga proti epilepsii (ILAE) domnívá, že by se měla používat novodobá a zjednodušená terminologie. A to fokální, fokální epileptické záchvaty vyvíjející se do generalizovaných záchvatů a generalizované záchvaty. Přesto není jisté, jestli fokální a generalizované záchvaty představují jasnou dichotomii (Berg et al., 2005-2009). V současnosti využívají veterinární lékaři mnoho výrazu, které jsou popsány v tabulce 2.

Tabulka 2.

Rozdělení záchvatů (Berendt et al., 2015).

	Časná terminologie	Terminologie aktuálně používaná	Navrhovaná veterinární terminologie 2015
<b>Epileptické záchvaty</b>			
Epileptický záchvaty s klinickými příznaky, které naznačují aktivitu, jež začíná v lokalizované oblasti mozku.	Petit mal	Částečné / fokální záchvaty	Fokální epileptický záchvat
Bude se prezentovat s ohniskovým motorem, autonomními nebo	Aura	Jednoduchý částečný fokální záchvat (vědomí neoslabené-nepostižené)	

behaviorálními znaky samotnými nebo v kombinaci.		Komplexní částečný / fokální záchvat (vědomí postiženo)	
<p>Epileptický záchvat s klinickými příznaky, které od začátku ukazují na aktivitu zahrnující obě mozkové hemisféry.</p> <p>U psů a koček se záchvaty projevují převážně jako okamžité „křeče“ a ztráta vědomí. Salivace, močení a/nebo defekace se často vyskytují i během křečí. Mohou také (avšak velice vzácně) existovat jako atonické nebo myoklinické záchvaty.</p>	Grand mal (vždy vyvolávající křeče)	Primární generalizované záchvaty	Generalizovaný epileptický záchvat
<p>Epileptický záchvat, který začíná v lokalizované oblasti mozku a následně se rozšiřuje na obě hemisféry. U psů a koček záchvat začíná lokalizovaným motorem, autonomními a/nebo</p>	Částečný záchvat se sekundární generalizací (sekundární generalizovaný záchvat)	Fokální záchvat se sekundární generalizací	Fokální epileptický záchvat se vyvíjí do generalizovaného

behaviorálními známkami rychle následovanými křečemi. Salivace, močení a/nebo defekace se často vyskytují i v průběhu křečí.			
---	--	--	--

### 2.2.1 Fokální epileptické záchvaty

Fokální epileptické záchvaty jsou charakterizovány laterálními a/nebo regionálními znaky. Vlastnosti těchto záchvatů jsou motorické, autonomní nebo behaviorální a mohou se objevovat samostatně nebo v kombinaci. Tyto druhy záchvatů mohou být diskrétně lokalizovány nebo rozšířeny. Průběh záchvatu je spojen s abnormální elektrickou aktivitou v lokalizované skupině neuronů nebo v síti uvnitř jedné hemisféry (Berendt et al., 2015). Tento typ je charakteristický primárními symptomatickými záchvaty, které jsou způsobeny tumory, infarkty, krvácením či posttraumatickými záchvaty (Šrenk a Jaggy, 2000). Projev záchvatů je různý. Mnoho z nich je možné pozorovat v obličeji (například záškuby, opakované pohyby hlavy, rytmické mrkání). Autonomní záchvaty jsou parasympatické a epigastrické složky, které se projevují na zvířeti rozšířenými zorničkami, salivací nebo zvracením. Takto se mohou záchvaty promítat do chování zvířete. U zvířete může nastat krátkodobá epizodická změna chování, která se projevuje úzkostí, neklidem, nevysvětlitelnou strachovou reakcí. Záchvat se může projevit i nevysvětlěným lpěním a hledáním majitele. Před záchvatem se může také objevit takzvaná aura, to je předzáchvatový stav. V pacientovi dochází k pozorovatelným jevům, které předchází záchvat. Mohou to být změny chování, strach, agrese, hledání pozornosti či přecitlivělost těla. Mezinárodní liga proti epilepsii (ILAE) doporučuje tento termín nepoužívat a předzáchvatové stavy označovat onemocněním jako takovým (Berendt et al., 2015).

Může být složité od sebe různé typy záchvatů odlišovat. Pokud záchvat probíhá mimovolnými kontrakcemi skeletárních svalů, které se epizodicky opakují, je velice náročné odlišit fokální motorické epileptické záchvaty od epileptických záchvatů. Také jsou špatně detekovatelné, jelikož se mohou objevit beze změn na vědomí anebo autonomních znaků (De Risio et al., 2015).

### 2.2.2 Generalizované epileptické záchvaty

Tento typ záchvatů postihuje obě strany těla a tudíž obě cerebrální hemisféry. Generalizované záchvaty pocházejí z jednoho určitého místa a rychle přecházejí do bilaterálních sítí, nemusí však zahrnovat celou mozkovou kůru. U záchvatů můžeme lokalizovat jejich umístění, avšak záchvaty nejsou vždy stejné a pravidelné (Berg et al., 2005-2009). Záchvat je typický zvýšeným tonusem všech kosterních svalů (Šrenk a Jaggy., 2000).

Generalizovaný záchvat se také může vyvíjet z fokálního epileptického záchvatu. Záchvaty se mohou objevovat jako tonické, klonické anebo tonicko-klonické epileptické záchvaty. Psi během konvulzivních epileptických záchvatů zpravidla ztrácejí vědomí. Při záchvatu může dojít k salivaci, pomůčení či defekaci. Velice vzácně se mohou vyskytovat myoklonické a atonické záchvaty (Berendt et al., 2015).

Generalizované konvulzivní epileptické záchvaty zahrnují dvoustranou motorickou aktivitu a projevuje se jako záchvat tonicko-klonický, tonický anebo klonický (Berendt et al., 2015).

- Tonicko-klonický záchvat – sekvence sestávající se z tonika a poté je následována klonickou fází. Často pozorovaná varianta záchvatu je střídání klonic-tonic-klonic.
- Tonický záchvat - trvalé zvýšení svalové kontrakce trvající od několika sekund až po minuty. Je charakterizovaný zvýšeným svalovým napětím až křečí.
- Klonický záchvat - je spojen s prudkými záškuby svalstva celého těla a navazuje na předchozí tonickou fází křečí.

Velice často se generalizované epileptické záchvaty vyskytují při spánku a trvají kratší dobu než 5 minut. Po prodělání záchvatu se objevují post-iktální znaky, které se projevují dezorientací, nepokojem, letargií, tvrdým spánkem, hladem či žízní, ataxií. Tyto znaky mohou být také spojeny s agresivním chováním a slepotou. Zvíře může být postiženo paroxysmálním pohybovým onemocněním a v průběhu záchvatu může mít sklony k aktivitě, kterou předtím provozovalo. Majitelé mohou přerušit záchvatovou epizodu tím, že se psem pokračují v aktivitě, kterou předtím prováděl. U paroxysmálního pohybového onemocnění je však velice těžké rozeznat epileptické a neepileptické události (De Risio et al., 2015).

### **2.2.3 Fokální epileptický záchvat se vyvíjí do generalizovaného**

Fokální záchvaty mohou přejít do křečí nebo do generalizovaných záchvatů (Berendt and Lennart., 1999). Berg et al. (2005-2009) Doporučují, aby tento typ záchvatů byl popisován podle vlastností, jelikož bývá často špatně chápán a nekonzistentně používán. Uvádí, že je mnohem užitečnější popsání rysů záchvatu a jejich sekvencí výskytu.

Tyto záchvaty se vyvíjejí bilaterálně a zahrnují tonické, klonické nebo tonicko-klonické složky (Berg et al., 2005-2009). Mohou se rozšířit z určité oblasti mozku na bilaterální cerebrální postižení. Záchvat vzniká v určité oblasti a projevuje se motorickými, autonomními a/nebo behaviorálními známkami. Je spojen se ztrátou vědomí. Jedná se o nejčastější typ záchvatu, který se objevuje u psů (Berendt et al., 2015). Fokální epileptický záchvat bývá velice krátký. Může se odehrávat v několika sekundách, maximálně v minutách. Poté následuje generalizovaný záchvat s křečemi. Tento typ záchvatů se velmi těžko určuje, jelikož je velice rychlý (De Risio et al., 2015).

## **3 Diagnostika epilepsie**

Diagnostické postupy se mezi lidmi a psy mírně liší, proto rutinní vyšetření v humánní medicíně (např. EEG) je velmi přesné, avšak omezené ve veterinární medicíně. Pro vyřešení tohoto problému byla zřízena skupina Mezinárodní pracovní skupina pro veterinární epilepsii (IVETF), kterou vytvořila skupina odborníků na veterinární neurologii společně s mnoha dalšími neurology (Yuji et al., 2015).

Diagnostika a vhodná léčba epilepsie u psů vyžadují přesné zjištění epileptických záchvatů a popis semiologických (tzn. popis znaků a příznaků onemocnění) záchvatů. Je důležité pozorovat fyzické příznaky během záchvatů. Semiologie je jednoduchý nástroj pro pochopení poruchy záchvatu a pokus o lokalizaci epileptického zaměření. Proto jako první, co bude veterinář vyžadovat po majiteli pacienta, je semiologický popis. Popis může být ale zavádějící a nemůžeme se spoléhat pouze na něj (Packer et al., 2015).

Mnoho majitelů postižených psů odmítá vyšetření, a to hlavně z finančních důvodů či kvůli tomu, že některé procedury vyžadují celkovou anestezii. Díky novým technologiím jsou majitelé postižených psů schopni pořídit videozáznamy záchvatů, které napomáhají veterinářům k jejich klasifikaci, což je v dnešní době nejdůležitějším ukazatelem u společenských zvířat (Berendt et al., 2015). Problém však může přetrvávat, jelikož ani neurolog nemusí vždy poznat, o jaký typ nemoci jde. Tímto problémem se ve studii přímo zabývají Packer et al. (2015). Zjistili, že méně jak polovina dotazovaných veterinářů a specialistů poznalo přítomnost epileptického záchvatu. Shoda mezi dotazovanými doktory byla nejvyšší při rozpoznání generalizovaných záchvatů. Také se prokázalo, že mnoho veterinářů není schopno rozpoznat epileptické záchvaty od jiných onemocnění. Takto nízké shody mezi veterináři a neurology jsou důkazem toho, že je potřeba dalších diskuzí, podrobnějších klasifikací, popisu záchvatů a dalších vzdělávacích procesů nespécializovaných veterinářů.

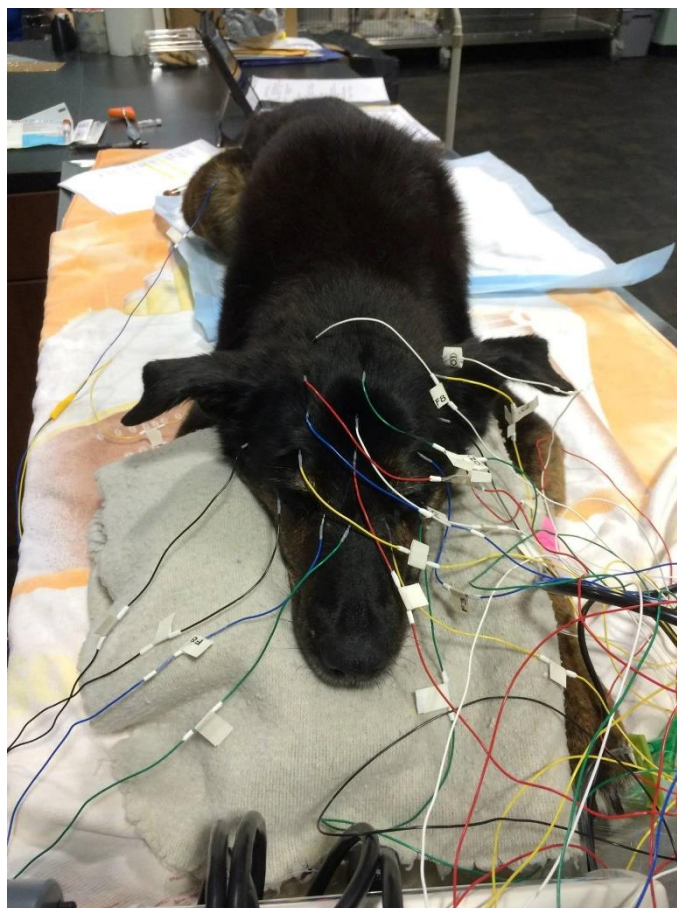
### **3.1 Elektroencefalogram (EEG)**

EEG zaznamenává bioelektrické mozkové potenciály, které provázejí funkční aktivitu mozku. Využívá se ke sledování různých forem epilepsie, v diagnostice encefalitid, intoxikací a poruch spánku. EEG je vyšetřovací metoda, která nám udává činnost mozkových struktur za normálních i patologických stavů. Nejčastěji se snímá z povrchu hlavy pomocí povrchových skalpových elektrod (Seidl a Obenberger, 2004). EEG u psa je omezeno převážně kvůli anatomii jeho lebky. Lebka psa je pokryta z velké části silnými svaly. Pro provedení vyšetření je zapotřebí sedace nebo narkóza pacienta. Záznam je omezený krátkými protokoly a také omezeným množstvím elektrod, které se dají použít (Brauer et al., 2012). Vyšetřením sledujeme a vyhodnocujeme frekvenci a amplitudu zaznamenaných křivek. Například metabolické procesy vykazují nízkou amplitudu a naopak zvýšený intrakraniální tlak je specifický vysokou amplitudou. Také lze zachytit fokální změny, jako jsou tumory či infarkty. Důležitou rolí EEG je vyšetření epilepsie, kdy je zachycen a popsán paroxysmální vzor typický pro epileptické změny (Šrenk a Jaggy, 2000).

EEG je preferovanou metodou diagnostiky a klasifikace záchvatů, a to díky její zvýšené spolehlivosti. Ve veterinární medicíně tyto metody nejsou tak široce dostupné, navíc mají pochybnou spolehlivost (Packer et al., (2015). S diagnostikou pomocí EEG se můžeme setkat ve specifických neurologických veterinárních nemocnicích anebo v univerzitních výukových nemocnicích. Míra detekce abnormalit pomocí EEG se pohybuje v rozmezí od 65% do 86% u psů s epilepsií (Hosegawa, 2016).

V lidské medicíně je přesný způsob globálně standardizovaného uspořádání elektrod („mezinárodní systém 10-20“), u zvířat však žádný takový systém není, a proto není potřeba zvažovat umístění elektrod, montáž či znehybnění. Ani organizace mezinárodního veterinárního ústavu pro výzkum epilepsie (IVTF) ještě nevytvořila standardizovaný protokol na EEG, i přes to si uvědomují důležitost věci a tento problém považují za naléhavou prioritu pro veterinární neurologii a v budoucnu tak chtějí podpořit chirurgii epilepsie (Hosegawa, 2016).

EEG u některých psů je zapotřebí provádět v celkové anestezii pomocí propofolamu a svalového relaxantu rokuronium bromid. To způsobilo, že interiktální paroxysmální aktivita byla zaznamenána pouze u 25% vyšetřovaných psů (Brauer et al., 2012).



Obrázek 1. vyšetření pomocí EEG psa, (převzato z: <http://www.liveoakvetneuro.com/blog/2015/11/6/what-is-an-eeeg>)

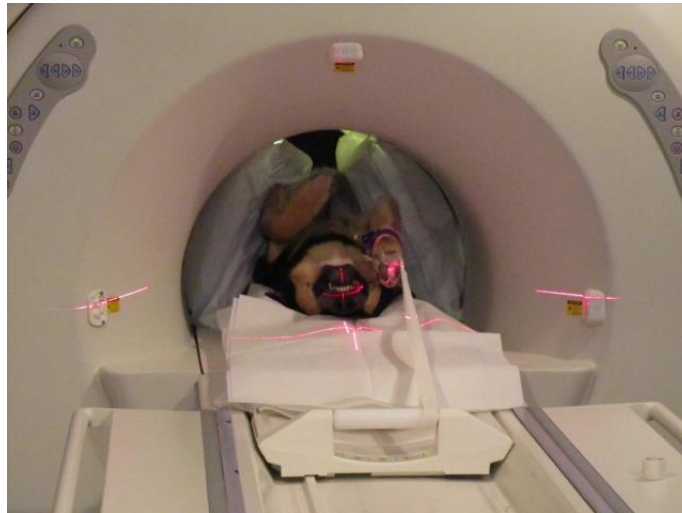
### 3.2 Magnetická rezonance (MRI)

Tato metoda funguje na principu radiofrekvenčních pulzů z frekvenčního pásma rozhlasových vln. Princip této metody je složitý. Metoda se vyhodnocuje způsobem, že se rozpoznávají určité tkáně nebo struktury, a to na základě barvy, zda jsou světlé (hyperintenzní, hypersignální) nebo tmavé (hypointenzní, hyposignální). Rozhodují zvolené parametry pulzní sekvence. Velký výskyt atomu vodíků v biologických tkáních je zdrojem signálu. Atomy vodíku se chovají jako malé magnety a jsou v tkáních uspořádány nahodile, tato metoda tedy využívá silného elektromagnetického pole (Seidl a Obenberger, 2004).

Pomocí MRI lze u psů zjistit například anomálie předního mozku, jako je hydrocefalus. Traumatické onemocnění je také možné diagnostikovat pomocí MRI (Yuji et al., 2015).



Organizace IVTF doporučuje provádět toto vyšetření pouze u psů, kteří splňují tyto podmínky: věk při prvním záchvatu od 6 měsíců do 6 let, neurologické deficity, křečové záchvaty a jedinci, u kterých již bylo podezření na idiopatickou epilepsii, ale vykazují rezistenci na antiepileptika (Yuji et al., 2015).



Obrázek 2. Fixace a vyšetření pomocí MRI. (převzato z: [www.vsoak.com/web/Diagnostic-modalities/diagnostic-modalities-at-veterinary-specialists-of-alaska-pc.html](http://www.vsoak.com/web/Diagnostic-modalities/diagnostic-modalities-at-veterinary-specialists-of-alaska-pc.html))

### 3.3 Rentgenové vyšetření (RTG)

Vyšetřovací metoda, která zobrazuje vnitřní strukturu objektů. Rentgenové záření má formu elektromagnetického záření. Určité záření je absorbováno objektem. Rentgenové paprsky, které procházejí objektem, jsou za objektem zachyceny digitálním detektorem (Seidl a Obenberger, 2004).

### 3.4 Výpočetní tomografie (CT)

Je stejně jako magnetická rezonance neinvazivní vyšetřovací metoda. Princip CT vyšetření je v ozařování vyšetřovaného orgánu nebo tkáně pomocí rentgenového záření. Část záření se absorbuje a část se rozptýlí. Pomocí této metody jsme schopni získat 3D projekci. Využívá se k diagnostice poranění nebo chorob, ale hlavně k objevení interiktálních tumorů (Seidl a Obenberger, 2004).

### **3.5 Analýza mozkomíšního moku (CSF)**

Toto vyšetření může přispět k odlišení změn vyvolaných epileptickým záchvatem od zánětlivých nebo neoplastických epileptogenních strukturních lézí (Mellema et al., 1999). Zvýšená koncentrace proteinu byla zaznamenána jako přechodná abnormalita v CSF u lidí, po opakovaných generalizovaných tonicko-klonických záchvatech (Schmidley et al., 1983). Abnormality mozkomíšního moku se mohou objevit jako důsledek epileptické aktivity. Pokud jsou přítomny abnormality v CSF, ale výsledky vyšetření infekčních onemocnění v mozkomíšním moku jsou negativní a MRI není nijak znepokojující nebo nevykazuje post-iktální změny, pak by měla být CSF analýza opakována po bezzáchvatovém intervalu nejméně 6 týdnů (De Risio et al., 2015).

### **3.6 Diagnostika epileptických záchvatů**

U pacienta, který vykazuje historii možných epileptických záchvatů, je nutné zjistit, jestli jevy, které pes vykazuje, jsou opravdu epileptického základu, poté je zapotřebí zjistit jejich příčinu (De Risio et al., 2015). Veterinář musí provést podrobnou anamnézu, ke které mohou pomoci videozáznamy od majitelů. Byly vytvořeny speciální webové stránky, které mají vybudovat mezinárodní databázi videí epileptických záchvatů u psů, pořízeny vlastníky postižených zvířat a na stránky vloženy americkými nebo evropskými neurology (Uriarte and Maestro Saiz, 2016). V případě, že provádíme vyšetření v době, kdy od záchvatu uplynulo méně jak 24 hodin, je možné, že přetrvávají takzvané postiktální deficity. Tyto deficity se projevují obranným reflexem nebo postojovou reakcí. Pokud se jedná o idiopatickou epilepsii, vymizí tyto deficity do 24 hodin (Šrenk a Jaggy., 2000).

Po stanovení správné diagnózy je nutné zahájit terapii, tedy nasadit antiepileptika. Před podáním léků si veterinář musí být jistý, že se jedná o epileptické záchvaty. Bez důkladného vyšetření může dojít k zanedbání případného onemocnění, které záchvaty vyvolává. Záchvaty jsou velice rozmanité, co se týče vnějších projevů. Mohou se objevovat záchvěvy či třesy svalových partií, jako jsou víčka, pysky, uši či končetiny. Pes může prodělat záchvat při plném vědomí nebo upadá do bezvědomí. V druhém zmiňovaném případě se může zvýšit napětí svalů na krku či končetinách, hlava se zakloní, tonická křeč (Šrenk, 1998).

### 3.7 Diagnóza strukturální epilepsie

Strukturální poruchy předního mozku, které se projevují epileptickými záchvaty, mohou mít mnoho příčin, mezi které patří vaskulární, infekční, traumatické a vývojové vady nebo neoplastické či degenerativní onemocnění. 47 % psů s lateralizovanými strukturálními lézemi mělo asymetrické neurologické deficity a 55 % psů se symetrickými mozkovými strukturálními lézemi mělo symetrické neurologické deficity zjištěné na základě neurologického vyšetření. Psi s interiktálními neurologickými abnormalitami byli 16,5x náchylnější k asymetrickým strukturálním lézím a 12,5x náchylnější k symetrickým strukturálním mozkovým lézím než k idiopatické epilepsii. Může se také stát, že neurologická vyšetření v interiktální periodě u psů se strukturální epilepsií, byla úplně normální (Armaşu et al., 2014).

V této skupině je poměrně častý výskyt hydrocefalu – vodnatelnosti mozku. Jedná se o vývojovou vadu, a proto jsou postižena primárně mladší zvířata do 1. roku života. I když se nedá mluvit o specifických plemenech psů, jelikož mohou být postižena všechna (včetně kříženců), statisticky je zaznamenán větší výskyt u jorkšírského teriéra a čivavy (Šrenk, 1998).

Klasická léčba antiepileptiky je bohužel u tohoto typu onemocnění neúspěšná. Antiepileptika ovlivňují a snižují produkci mozkomíšního moku, což může dočasně postiženému psovi pomoci, ale mluvíme o časovém horizontu týdnů, maximálně několik měsíců (Šrenk, 1998).

Diagnostika se provádí pomocí elektroencefalografie (EEG), magnetické rezonance (MRI) a v některých případech i pomocí počítačové tomografie (CT). Také se dá použít ultrazvuk, ale ten pouze v situaci, kdy je neuzavřený srůst lebky. Určitým způsobem může napomoci i rentgenový snímek (RTG), ale na jeho základě není možná definitivní diagnostika (Uriarte and Maestro Saiz, 2016).

Další častou příčinou záchvatů jsou infekce. Ty napadají zejména mladší a neočkované psy a je u nich zřejmý progresivní průběh. Nejznámějším onemocněním mozku je psinka. Je ale třeba říct, že jsou i další zánětlivá onemocnění, která postihují mozek. Bohužel velká část z nich zůstává nediodagnostikována, nebo se mylně diagnostikují jako právě psinka. Diagnostika těchto onemocnění se neobejde bez odběru mozkomíšního moku, velkou pomocí může být také EEG vyšetření. Léčba těchto onemocnění je velmi složitá a s vysokou pravděpodobností neúspěšná (Šrenk, 1998).

Záchvatová aktivita může být také extrakraniální (De Risio et al., 2015). Nepříliš často pozorovaným onemocněním je posttraumatická epilepsie, která je následkem úrazu mozku s následnou tvorbou zjizvené tkáně, která pak může i po několika letech působit jako elektricky aktivnější, což má za následek vyvolání záchvatu (Šrenk, 1998). V tomto případě je diagnostika možná pouze pomocí MRI, která je schopná ukázat poškozenou část mozku. Napomoci může také EEG. U tohoto typu vyšetření je ale potřeba zmínit, že v současnosti není dostatek odborné literatury, na základě, které by se mohl stanovit konsenzus ohledně naměřených hodnot EEG u psů. Co se léčby týče, ta je založena na podávání antiepileptik s nejistým výsledkem (De Risio et al., 2015).

Infarkty mozkové tkáně a nádory mozku mohou v určitých případech také způsobit záchvatové stavy. Je třeba podotknout, že infarkty u psů jsou ale spíše vzácností. Na diagnostikování infarktu se využívá MRI nebo CT. Nádory mohou růst nepozorovaně a velmi dlouhou dobu a projevit se zcela nečekaně akutním výskytem záchvatů. Diagnostika se také provádí pomocí MRI a CT, ale může ji ulehčit odběr mozkomíšního moku. V těchto případech přichází v úvahu chirurgická léčba (i když operace tumoru je velmi náročná a v některých případech jen velmi těžce proveditelná) nebo medikamentózní léčba, která spočívá v podávání antiepileptik a cytostatik (Šrenk, 1998).

### **3.8 Diagnóza idiopatické epilepsie**

Diagnóza idiopatické epilepsie probíhá vždy vyloučením vyšetřených reaktivních záchvatů a strukturální epilepsie (Bhatti et al., 2015). Diagnostika je také založená na věku psa. Ten je v začátcích záchvatů velice důležitý z toho důvodu, aby se veterinární lékaři naučili předpokládat pravděpodobnost diagnózy idiopatické epilepsie. Věk by měl být od 6 měsíců do 6 let (De Risio et al., 2015).

Neurobehaviorální komorbidity jsou jedním z projevů idiopatické epilepsie u psů a jejich přítomnost znamená strukturální epilepsii. I přes tento fakt je důležité provést MRI a CSF (Shihab et al., 2011).

Je důležité udělat klinická vyšetření jiných onemocnění, jako je podezření na špatnou činnost štítné žlázy či hepatickou encefalitidu. Vyšetření štítné žlázy se musí provést ještě před nasazením antiepileptik, jelikož mezi thyroideálními hormony mohou probíhat možné interakce.

Testuje se také polymerázová řetězová reakce - testování antigenu pro lokální infekční onemocnění. Pokud je u onemocnění předpoklad na známou genetickou mutaci, musí se provést genetické testy. Pokud je podezření na metastatické neoplastické onemocnění, je zapotřebí udělat vyšetření hrudníku a břicha. (De Risio at el., 2015).

## 4 Léčba

Počet antiepileptik pro psy v poslední době velice vzrostl. Veterinární lékař musí jasně stanovit, kdy začít s léčbou, kterým lékem léčbu začít, který jiný lék použít, pokud je léčba vybraným antiepileptikem neúčinná.

Označení antiepileptika jako druh léčby není zcela korektní. Antiepileptika potlačují epileptické záchvaty a nikoliv epileptogenezi. Do budoucna se doporučuje označovat antiepileptika termínem léky proti záchvatu, jak se tomu již děje v lidské medicíně.

Za ideální cíl v terapii s antiepileptiky je považována eliminace epileptických záchvatů s a tím spojenou kvalitou života pacienta. Odstranění záchvatů u psů je často velice nepravděpodobné. Hlavním cílem je snížit frekvenci záchvatů, délku, závažnost a celkový počet epileptických záchvatů, ke kterým dochází v krátkém časovém rozpětí, a zároveň neohrožovat kvalitu života psa a jeho majitele (Muñana, 2013). Bhatti et al. (2015) doporučují při začátku léčby velmi důsledně dodržovat tyto kroky:

1. rozhodnout se, kdy začít léčbu antiepileptiky
2. zvolit nejvhodnější antiepileptika a jejich dávkování
3. zjistit, zda koncentrace antiepileptik v séru je odpovídající, a popřípadě upravit léčbu
4. zjistit, jestli je potřeba změnit dávkování antiepileptik
5. ujistit se, jestli majitel pacienta řádně dodržuje stanovenou léčbu

## 4.1 Doporučená doba a dávka antiepileptik

Zahájení antiepileptické léčby závisí na frekvenci a typu záchvatů. Veterináři by měli zvážit obecné zdraví pacienta, životní styl, finanční omezení a spokojenost majitele s navrhovaným terapeutickým režimem. Odborníci doporučují zahájit dlouhodobou léčbu u psů s idiopatickou epilepsií, pokud splňují jakékoli z těchto následujících kritérií (Bhatti et al., 2015):

1. interiktální perioda  $\leq 6$  měsíců (tzn. 2 nebo více záchvatů během 6 měsíců)
2. status epilepticus nebo křečové záchvaty
3. za zvláště důležité a nebezpečné jsou považovány postiktální stavy (např. agrese, slepota)
4. epileptická záchvatová frekvence a/nebo doba trvání se zvyšuje a závažnost záchvatu se zhoršuje ve 3 interiktálních obdobích

Nedávné epidemiologické údaje naznačují, že rozdíly mezi epilepsií jednotlivců vážně ovlivňují odpověď pacienta na určitou léčbu a dlouhodobý výsledek. Proto je nutné každému jedinci vytvořit individuální dávkování a ověřovat jeho účinnost (Rogawski, 2008).

## 4.2 Výběr antiepileptik

Při výběru správných antiepileptik neexistuje žádný návod založený na vědecké studii. Při výběru antiepileptik se musí brát v úvahu několik významných faktorů, jako je bezpečnost, snášenlivost, nežádoucí účinky, lékové interakce a frekvence dávkování, poté faktory týkající se přímo záchvatů psa, dále musíme stanovit typ záchvatů, frekvenci a etiologii, patologické stavy, jako je třeba zatížení jater, ledvin, gastrointestinálního traktu a faktory, které ovlivňuje majitel psa, jako je životní styl a finanční situace. Výběr antiepileptik je vždy individuálně uzpůsoben případ od případu (Bhatti et al., 2015).

Primární možnosti léčby epilepsie u psů se donedávna soustředily hlavně na fenobarbital (PB) a bromid draselný (KBr), díky historii jejich používání, velmi dobré dostupnosti a nízké ceně. Tyto antiepileptika se stále hojně využívají ve veterinární praxi, ale existuje již mnoho nových antiepileptik, které jsou schválena jak u lidí, tak jsou použitelná i pro léčbu psí idiopatické epilepsie, hlavně jako doplňková léčba. Od roku 2013 byl zaveden lék imepition, který se využívá v mnoha evropských zemích pro léčbu opakovaných epizootologických epileptických záchvatů u psů s idiopatickou epilepsií (Bhatti et al., 2015).

Některá antiepileptika, která byla schválena v lidské medicíně, byla ohodnocena jako nevhodná pro použití u psů. Patří mezi ně fenytoin, karbamazepin, kyselina vaproová a etosuximid (Thomas, 2003). Můžeme se také setkat s antiepileptiky, které jsou pro psy toxická, jako je lamotrigin (Wong and Lhatoo. 2000) a vigabatrin, který je spojen s neurotoxicitou a hemolytickou anémií (Weiss et al. 1994).

V lékařské medicíně byla schválena nová antiepileptika, u kterých byla lepší snášenlivost, méně nežádoucích vedlejších účinků a snížená interakce s léčivými. Mnoho těchto nových antiepileptik se dají využívat i ve veterinární medicíně pro psy. Patří mezi ně levetiracetam, zonisamid, felbamát, topiramát, gabapentin a pregabalin. Také se můžeme setkat s lacosamidem a rufinamidem, které získaly značnou popularitu v léčbě epilepsie u psů, nejsou však žádné vědecké údaje o jejich bezpečnosti a jejich účinnost může být velice omezená (Bhatti et al., 2015).

#### **4.2.1 Fenobarbital (PB)**

Barbiturát, který se využíval v lidské medicíně již v roce 1912. Působí na receptory gama-aminomáselné kyseliny (GABA), aby snížil jejich funkci, a zároveň se zvyšuje inhibiční účinek GABA (Thomas, 2003). Také snižuje transport vápníku do neuronů jako například stimulace závislé na glutamátu (Podell, 2013). V roce 2009 byl schválen pro prevenci záchvatů způsobených generalizovanou epilepsií u psů. PB je velice účinný a při jeho užívání může dojít ke snížení frekvence záchvatů až o 60- 93 % u psů s idiopatickou epilepsií (Boothe et al., 2012).

Boothe et al. (2012) vytvořili studii zabývající se porovnáním léčby PB s bromidem draselným s léčbou pouze bromidem draselným. U kombinované léčby bylo 85 % psů 6 měsíců bez záchvatů, na rozdíl od monoterapie bromidem draselným, kdy bylo bez záchvatu po dobu 6 měsíců jen 52 % psů.

Kombinace léků se využívá převážně z důvodu překonání rezistence na jeden z podávaných léků. Neßler et al. (2017) se ve své studii zaměřili na poznatky o bezpečnosti a účinnosti kombinace PB s imepitoinem. Ve studii byli zahrnuti i pacienti s PB s bromidem draselným nebo levetiracetamem. Všem pacientům byla diagnostikována idiopatická epilepsie. Vyhodnocení studie ukázalo, že kombinovaná léčba s imepitoinem a PB je dobře tolerována u psů s rezistencí na léky. Došlo k redukci záchvatů o  $\geq 50\%$ . Účinek u psů, kteří dokončili studii, byl srovnatelný s velikostí účinku bromidu draselného. Také zjistili, že bromid draselný je hůře tolerován než imepitoin. Žádné z doplňkových léčiv však nepotlačilo aktivitu křečových záchvatů, což činí tyto záchvaty důležitým prediktorem rezistence vůči lékům.

#### **4.2.2 Bromid draselný**

Bromid draselný prochází chloridovými kanálky, což vede k hyperpolarizaci. Tím stabilizuje neuronální membrány. Vylučování léků probíhá přes ledviny, a proto se tento lék využívá u psů s problémy jater (Klopman, 2012).

V mnoha zemích EU je lék schválen jen jako doplňková léčba u psů s epilepsií, která je rezistentní na léčbu. Bromid draselný je méně tolerovaný než PB (Bhatti et al., 2015).

#### **4.2.3 Levetiracetam**

Tento lék má antiepileptogenní účinek. Nepůsobí tak jako ostatní antiepileptika na GABA nebo glutamátové receptory. Místo vazby je protein synaptických vazikul „SV2A“, který ovlivňuje průnik některých neurotransmiterů (Klopman, 2012).

Levetiracetam se také využívá jako doplňkové léčivo k antiepileptikům. Použití léku perorálně u psů s rezistencí na léky bylo hodnoceno velmi pozitivně. U 57 % byla hlášena pozitivní odpověď na léky (Volk et al., 2008). Charalambous et al. (2014) doporučuje levetiracetam jako vhodný doplněk k antiepileptikům.



#### **4.2.4 Pregabalin**

O používání tohoto léku jsou jen omezené informace. Ve studii Dawey et al. (2009) byla účinnost perorálního pregabalinu jako doplněk PB bromidu draselného hodnocena u 9 psů. Způsobuje nežádoucí účinky v podobě sedace, ataxie a slabosti a jejich minimalizace je dlouhá a postupná.

#### **4.2.5 Topiramát**

V roce 2013 byl lék vyhodnocen jako vhodný doplněk PB, bromidu draslíku a levetiracetamu u 10 psů (Kiviranta et al., 2013). Jako nežádoucí účinky se mohou objevit sedace, ataxie a ztráta hmotnosti (Bhatti et al., 2015).

#### **4.2.6 Felbamát**

Lék, který blokuje glutamátové receptory a snižuje excitační neurotransmitery (Klopman, 2012). Tento lék by se měl používat pouze jako doplněk, a to jen u psů, u kterých máme důkladně a bezpečně prozkoumané účinky podávaného antiepileptika (Charalambous et al., 2014). Byly zaznamenány nežádoucí účinky zahrnující keratokonjunktivitidu a mírné krevní dyskrázie (Ruehlmann et al., 2001).

#### **4.2.7 Zonisamid**

Tento lék se využívá v případě, že je pes rezistentní na terapii PB a bromidu draselného. Léčba vykázala vysokou odpověď a redukce záchvatů byla téměř o 50 %. Léčba je také spojena s mírnými vedlejšími účinky, jako je sedace, zvracení, ataxie či ztrátu chuti k jídlu (Klopman, 2012). Čtyřnásobné předávkování způsobilo jen lehké změny v krevtvorbě a zvětšení jater (Walker et al., 1988).

Charalambous et al. (2014) dospěl k závěru, že v současné době neexistují dostatečné důkazy, které by podpořily používání zonisamidu jako vhodného antiepileptika či doplňku k léčbě.

#### **4.2.8 Gabapentin**

Používá se jako přídatná terapie k PB nebo bromidu draslíku. Jedná se o analog neurotransmiteru GABA a způsobuje nepřímou aktivaci receptorů GABA (Klopman, 2012). Charalambous et al. (2014) provedli vyhodnocení studií, v které se zabývali kombinovanou léčbou s gabapentinem, a zaznamenali vysoké riziko vychýlení a předpojatosti u psů. Žádná ze studií neprokázala, zda byli psi úspěšně léčeni perorálním podáním gabapentinu. Proto v současné době nemáme nedostatečné důkazy pro používání gabapentinu jako doplňku antiepileptik.

Můžeme se setkat s vedlejšími účinky v podobě závratí či ospalosti. Tyto účinky jsou závislé na dávce a vyřeší se během několika prvních týdnů zavedené léčby (La Roche et al., 2004).

### **4.3 Akutní terapie záchvatu**

Nejčastější podávanou látkou je diazepam. Léky se podávají buď při záchvatu, nebo těsně po něm. Cílem této léčby je minimalizovat trvání záchvatu. Pokud záchvat nepřestane po 1. minutě od aplikace léku, je možnost podat lék ještě jednou (Klopman, 2012). Je to lék, který by se měl podávat pouze v případě nouze. Vedlejším účinkem diazepamu je sedace a při dlouhodobém užívání může dojít k závislosti na léku (Bhatti et al., 2015).

### **4.4 Péče o psa s epilepsií**

Péče o psa s epilepsií je pro majitele velice náročné a může být velkou zátěží. Majitel musí neustále kontrolovat svého psa a zaznamenávat případné záchvaty (Klopman, 2012).

Hlavním kritériem pro majitele postižených psů, je aby se nesnížila kvalita života, jak psa, tak i majitele. Většina majitelů nemá problém s přizpůsobením svého života a zvýšeným množstvím práce o pacienta. Často se snaží majitelé mluvit a chovat se ke svému mazlíčkovi jako k malému dítěti a naprosto změnit přístup (Lord and Podell, 2008).

Pokud je u postiženého psa dobře nastavené množství medikamentů a kontroly záchvatů minimálně čtyřikrát ročně, můžeme se psy normálně pracovat, trénovat a vykonávat běžné aktivity bez jakýchkoli omezení. Postižený pes po medikaci může přibírat na váze, proto je důležité kontrolovat hmotnost psa a případně změnit krmivo (Šrenk a Jaggy, 2000).

Většina majitelů zastává názor, že život postiženého psa se od začátku léčby nezměnil. Mnoho vlastníků má lepší pochopení, pokud je jasně stanovená diagnóza, než je u jedinců, kdy neexistuje žádná základní příčina epilepsie. Pokud majitel získá od veterinárního lékaře konečnou diagnózu, pomáhá to lépe pochopit závažnost onemocnění. Pokud majitel porozumí onemocnění, je méně stresovaný a to se prolíná na jeho psa. Poskytování vzdělání majitelů postižených jedinců pomáhá snížit stres a úzkosti a tím se i zabrání pocitu snížené kvality života (Lord and Podell, 2008).

## 5 Prevence

Jedna z prvních věcí, které bychom měli udělat, když má pes epileptický záchvat, je okamžité navštívení veterinárního lékaře. Mnoho majitelů nevěnuje pozornost prvnímu záchvatu a nijak ho nehlásí. Pokud je psu stanovena epilepsie a poté i medikace, musí se upravit psovi zásadně životní styl (Dostál, 2007).

Důležité je, aby byla správně předepsaná medikace. Majitelé ji musí striktně dodržovat (Klopman, 2012). Často je epileptický záchvat také spojen se vzrušením psa třeba z příchodu majitele domů, radost z toho, že se jde pes venčit, hlasité zvuky, jako je třeba zvonek, příprava rodiny na výlet, kam berou i psa a s tím spojené další činnosti. Proto je potřeba s postiženým psem jednat velice v klidu (Dostál, 2007).

Faktory, které vyvolávají záchvaty také mohou úzkosti, hyperaktivita či stress. Často bývají tyto činitelé vyvolané prací s požadavkem na vysoké výkon a přesnost, nebo agresivní chování vůči jiným psům. Záchvaty jsou však spojené i s odpočinkem. Můžeme se také setkat s jevem, kdy má pes neobvyklé až depresivní chování, které trvá několik dní před epizodou záchvatů (Berendt et al., 2008)

Správní šlechtitelé jako prevenci vyřazují nemocné jedince z chovu a případné podezření na epileptické záchvaty okamžitě hlásí veterinárnímu lékaři (Dostál, 2007).

## 6 Dědičnost

Idiopatická epilepsie byla popsána u mnoha plemen. Nikdy však nebyl přesně definován způsob dědičnosti. Plemena, u kterých byla objevena predizpozice jsou vlčí špic, teriéři, welsh corgi, retrievři, pointři, setři, kolie, ovčáci, boxeři, pekinský palácový psík, belgický ovčák - Tervueren, jezevčáci a Horákův laboratorní pes- český strakatý pes (Jaggy et al., 1998).

O dědičnosti idiopatické epilepsie není pochyb. František Horák z Klánovic pro potvrzení dědičnosti vyšlechtit plemeno český strakatý pes, u kterého byla epilepsie charakteristickým plemenným znakem (Dostál, 2007).

Na chromozomu 3 byla identifikována mutace zkrácení proteinu v genu LGI2. LGI2 působí na gen ADAM a zabraňuje mu v genových interakcích. LGI2 by měl být považován za hlavní kandidátní gen pro idiopatickou epilepsii v benigním juvenilním věku od sedmi týdnů do 4 měsíců, který byl objeven u plemene lagotto romagnolo (Seppälä et al., 2011).

Gen ADAM 23 se nachází na chromozómu 37 a způsobuje idiopatickou epilepsii na počátku dospělosti psa. Tento gen byl zjištěn u plemene belgický ovčák. Gen ADAM 23 nese společný rizikový haplotyp pro idiopatickou epilepsii u plemen belgický ovčák, fínský špic, šiperka, a bígl. Výzkum ukázal, že gen ADAM 23 je naprosto běžný, však je méně rizikovým penetračním genem pro idiopatickou epilepsii, ale jiné dosud neznámé faktory mohou přispět k riziku onemocnění (Koskinen et al., 2017). ADAM23 je membránově zakotvený protein exprimovaný v několika tkáních a podílí se na jaderné adhezi a vývoji centrálního nervového systému (Sagane and Yasushi, 2008).

Koskinen et al. (2017) vyvrací, že by byla idiopatická epilepsie dědičná jednoduchým Mendelovým čtvercem. Gen ADAM 23 byl zjišťován u 8 plemen a studie ukázala, že může být vysoce rizikový pro několik plemen: australský ovčák, kromfohrbrlander, labradorský retrievr, pyrenejský ovčák a whippet. U finského lapphunda nebyly zaznamenány žádné asociace.

Henthorn et al. (2006) tvrdí, že u samců je větší možnost idiopatické epilepsie, než je u samic. Tvzení, že je gen vázaný spíše na samčí pohlaví platí pouze v případě, že je pes starší 3 let. U samců i samic, kteří prodělali epileptický záchvat před třetím rokem, nebyly počty samců a samic nijak rozdílné. Vyšetření odholilo u idiopatické epilepsii vlastnosti s autozomálně recesivním způsobem dědičnosti.

Jaggy et al. (1998) zahrnuli do studie mnohem více psů, než jak tomu bylo předešlé studii a došli k závěru, že samice i samci trpí stejným rizikem onemocnění. Vyvrací tedy domněnku, že by pohlaví zvířete hráli určitou roli v přenosu onemocnění.

Další studie, která byla prováděna na bernských salašnických psech došla k závěru, že je zde jistá predispozice pro samce a idiopatická epilepsie má v plemenech polygenní, recesivní způsob dědičnosti. Došla ke dvěma hlavním hypotézám. První teorie zahrnuje systém dvou lokusů u autosomálně recesivní alely s neúplnou dominancí v kombinaci se sexuálním supresorovým genem na chromozómu X. Druhá z teorií je předpoklad polygenní autosomálního recesivního faktoru s pohlavně modifikovanou dědičností. U všech těchto studií je důležité přihlížet na určité zkreslení, při předávání informací od majitelů lidem, prováděli studie (Kathmann et al., 1999).

## 7 Závěr

Epilepsii se v minulosti nevěnovalo příliš mnoho pozornosti. V dnešní době se vzrůstajícím počtem postižených psů, vzniklo mnoho studií a epilepsie je čím dál více diskutovaným a řešeným onemocněním. Navýšený počet psů s epilepsií může být pravděpodobně zapříčiněn oblíbeností plemen, která mají pro toto onemocnění genetickou predispozici.

Dědičnost epilepsie u psů byla prokázána na plemeni český strakatý pes, kterého za tímto účelem vyšlechtil František Horák. Mnohdy se o onemocnění u štěnat neví a prodávají se jako zdraví jedinci. Může nastat i situace, že si majitel nevšimne postižení u svého zvířete a dále ho využívá v chovu. Proto by měl při jakémkoli možném projevu onemocnění okamžitě navštívit veterinárního lékaře.

Terminologii tohoto onemocnění sjednotila Mezinárodní liga proti epilepsii, která přesně stanovila typy epilepsie a záchvatů. Ve veterinární praxi se však tato klasifikace příliš nepoužívá, protože byla zavedena teprve v roce 2015. Ke klasifikaci typů epilepsie a záchvatů mohou napomoci videozáznamy, které pořizují majitele postižených psů. Bylo ale zjištěno, že velmi mnoho veterinárních lékařů nerozpozná, zda se jedná o epileptický záchvat a mnohdy ho nemohou ani zařadit. V této oblasti je zapotřebí lépe proškolení lékařů ve veterinární praxi.

Byly vytvořeny speciální webové stránky za účelem mezinárodní databáze, kam mohou vlastníci psů s epilepsií vkládat videa a ty by mohly pomoci k určování záchvatů. Databáze by také mohla být využita jako mezinárodní registr psů s epilepsií. S pomocí dnešních technologií a stále zlepšujícím se lékařským vybavením by nemusela být epilepsie takovým problémem.

## 8 Reference:

1. Kathamann, I., Jaggy, A., Busato, A., Bärtschi, M., Gaillard, C. 1999. Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese mountain dog. *Journal of small animal practice*, 40.7.
2. Jaggy, A., Faissler, D., Gaillard, C., Šrenk, P., Graber, H. 1998. Genetic aspects of idiopathic epilepsy in labrador retrievers. *Journal of Small Animal Practice (United Kingdom)*, 39. 6.
3. Dostál, J 2007, *Genetika a šlechtění plemen psů*. str. 258. ISBN: 978-80-7322-104-1.
4. Henthorn, P. S., Werner, P., Munuve, R. M., Janis, M. A., Casal, M. L. 2006. Epilepsy in Irish Wolfhounds. 4. 7.
5. Koskinen, L. L. E., Seppälä, E. H., Weissl, J., Jikinem, T., Viitmaa, R., Hänninem, R. L., Quignom, P., Fischer, A., André, C., Lohi, H. 2017. ADAM23 is a common risk gene for canine idiopathic epilepsy. *BMC Genetics*, 18. 1-5.
6. Sagane, K., Ishihama, Y., Sugimoto, H. 2008. LGI1 and LGI4 bind to ADAM22, ADAM23 and ADAM11. *International Journal of Biological Sciences*, 4. 6.
7. Seppälä, E. H., Jokinen, T. S., Fukata, M., Webster, M. T., Karlsson, E. K., Kilpinen, S. K., Steffan, F., Dietschii, E., Leeb, T., Eklund, R., Xiaochu, Z., Rilstone, J. J., Lindblad- Toh, K., Minassian, B. A., Lohi, Hannes. 2011. LGI2 Truncation Causes a Remitting Focal Epilepsy in Dogs. *PLoS Genetics*, 7. 1-10.
8. Lord, L. K. and Podell, M. 2008. Owner perception of the care of long-term phenobarbital-treated epileptic dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 40. 11-15.

9. Berendt, M., Gulløv, Ch., Christensen, S., Gudmundsdottir, H., Gredal, H., Fredholm, M., Alban, L. 2008. Prevalence and characteristics of epilepsy in the Belgianshepherd variants Groenendael and Tervueren born in Denmark 1995–2004. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 50.107- 108.
  
10. Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, CH. E., Engel Jr, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., Wiebe, S. 2014. 'ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy'. *Epilepsy*, 55, 475-482.
  
11. Uriarte, A, & Maestro Saiz. 2016. 'Canine versus human epilepsy: are we up to date?'. *Journal of Small Animal Practice*, 3. 115.
  
12. Berendt, M., Farquhar, R., Volk, H. A., Mandigers, P. J., Pakozdy, A., Bhatti, S. F. M., Risio, L. D., Fisher, A., Long, S., Matiasek, K., Muñana, K., Patterson, E., Penderis, E., Penderis, J., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Pumarola, M. B., Rusbridge, C., Stein, V., Tipold, A. 2015. ' International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals'. *BMC Veterinary Research*, 1. 1-11.
  
13. York G. K, Steinberg D. A. 2009. 'Hughlings Jackson’s suggestion for the treatment of epilepsy'. *Neurology*, 73. 1155–1158.
  
14. Berg A. T., Berkovic S. F., Scheffer I. E., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., van Emde Boas, W., Engel, J., French, J., Glauser, T. A., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordii, D., Plouin, P. 2005- 2009. 'Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology'. *Epilepsy*, 4. 676-685.
  
15. Berend, M., Gram, L. 1999. 'Epilepsy and seizure classification in 63 dogs: A reappraisal of veterinary epilepsy terminology'. *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 1. 14.



16. Engel Jr, J. 2006. 'ILAE classification of epilepsy syndromes'. *Epilepsy Research*, 5. 10.
17. Berg A. T., Scheffer I. E. 2011. 'New concepts in classification of the epilepsies: Entering the 21st century'. *Epilepsy*, 52. 6.
18. Lowenstein, D. H. 2009. 'Epilepsy after head injury: an overview'. *Epilepsy*, 50. 4-9.
19. Steinmetz, S., Tipold, A., Löscher, W. 2013. 'Epilepsy after head injury in dogs: a natural model of posttraumatic epilepsy'. *Epilepsy*, 54. 4.
20. Pákozdy, A., Leschnik, M., Tichy, A., Thalhammer, J. 2008. 'Retrospective clinical comparison between idiopathic versus symptomatic epilepsy in 240 dogs with seizures'. *Acta veterinaria Hungarica*, 56. 4.
21. De Risio, L., Bhatti, S, Muñana, K, Penderis, J, Stein, V, Tipold, A, Berendt, M, Farquhar, R, Fischer, A, Long, S, Mandigers, PJ, Matiasek, K, Packer, RM, Pakozdy, A, Patterson, N, Platt, S, Podell, M, Potschka, H, Batlle, MP, & Rusbridge. 2015. 'International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs', *BMC Veterinary Research*. 11. 1-11.
22. Šrenk, P. Epilepsie psů [online]. 1. 5. 1998. Dostupné z.  
< <http://www.veterina-info.cz/odborne-clanky/epilepsie-psu-18.html>>
23. Yuji, H, Daisuke, H, Shunta, M, Yoshihiko, Y, Masae, W, Takayuki, K, Aki, F, & Michio, F 2016. 2015 (2003-2013). 'Retrospective epidemiological study of canine epilepsy in Japan using the International Veterinary Epilepsy Task Force classification ,etiological distribution, risk factors, survival time, and lifespan'. *BMC Veterinary Research*. 12. 1-14.

24. Packer, R. M. A., Berendt, M., Bhatti, S., Charalambous, M., Cizinauskas, S., De Risio, L., Farquhar, R., Hampel, R., Hill, M., Mandigers, P. J. J., Pakozdy, A., Preston, S. M., Rusbridge, C., Stein, V. M., Taylor- Brown, F., Tipold, A., Volk, H. A. 2015. 'Inter-observer agreement of canine and feline paroxysmal event semiology and classification by veterinary neurology specialists and non-specialists'. *BMC Veterinary Research*. 11. 1.
  
25. Seidl, Z, Obenberger, J 2004, *Neurologie pro studium i praxi*. str. 363. ISBN: 80-247-0623-7.
  
26. Hasegawa, D. 2016. 'Diagnostic techniques to detect the epileptogenic zone: Pathophysiological and presurgical analysis of epilepsy in dogs and cats'. *Veterinary Journal*, 215. 64-75.
  
27. Brauer, Ch., Kästner, S. B. R., Rohn, K., Schenk, H., Tünsmeier, J., Tipold, A. 2012. 'Electroencephalographic recordings in dogs suffering from idiopathic and symptomatic epilepsy: Diagnostic value of interictal short time EEG protocols supplemented by two activation techniques'. *The Veterinary Journal*, 193. 185-192.
  
28. Bhatti, S. F. M., De Risio, L., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V. M., Tipold, A., Berent, M., Farquhar, R. G., Fischer, A., Long, S., Löscher, W., Mandigers, P. J. J., Matiasek, K., Pakozdy, A., Patterson, E. E., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Rusbridge, C., Volk, H. A. 2015. 'International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe'. *BMC Veterinary Research*. 11. 1.
  
29. Armaşu, 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 Veterinary Journal*, 202. 292-296.
  
30. 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.

31. Mellema, L. M., Koblik, P. D., Kortz, G. D., LeCouteur, R. A., Chechowicz, M. A., Dickinson, P. J. 1999. 'Reversible magnetic resonance imaging abnormalities in dogs following seizures'. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 6.
32. Edwards, R., Schmidley, J. W., Simon, R. P. 1983. How often does a CSF pleocytosis follow generalized convulsions?. *Annals of Neurology*, 13. 4.
33. Klopman, T, V. 2012. Terapie epilepsie – použití antikonvulziv ve veterinární medicíně. z orig: Therapy of epilepsy - use of anticonvulsant in veterinary medicine. *Veterinární lékař*, 2. 72 – 76.
34. Kiviranta A. M., Laitinen- Vapaavuori, O., Hielm- Björkman, A., Jokinen, T. 2013. Topiramate as an add-on antiepileptic drug in treating refractory canine idiopathic epilepsy. *Journal of Small Animal Practice*, 512-20.
35. Reuhlmann, D., Podell, M., March, P. 2001. Treatment of partial seizures and seizure-like activity with felbamate in six dogs. *Journal of Small Animal Practise*. 42. 403-408.
36. Volk, H. A., Matiasek, L. A., Feliu- Pascual, A. L., Platt, S. R., Chandler, K. E. 2008. The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmaco-resistant epileptic dogs. *The Veterinary Journal*, 176. 310- 319.
37. La Roche, S. M. and Helmers, S. L. 2004. . The New Antiepileptic Drugs: Scientific Review. *JAMA: Journal of the American Medical Association*, 291. 605- 614.
38. Charalambous, M., Brodbelt, D., Volk, H. A. 2014. Treatment in canine epilepsy - a systematic review. *BMC Veterinary Research*, 10. 1-32.
39. Neßler, J, Rundfeldt, C, Löscher, W, Kostic, D, Keefe, T, & Tipold. 2017. 'Clinical evaluation of a combination therapy of imepitoin with phenobarbital in dogs with refractory idiopathic epilepsy'. *BMC Veterinary Research*, 13. 1-11.

40. Boothe, D. M., Dewey, C., Carpenter, D. M. 2012. Comparison of phenobarbital with bromide as a first-choice antiepileptic drug for treatment of epilepsy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 240. 1073- 1083.
41. Muñana, K. R. 2013. Seizure Management in Small Animal Practice. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practise. Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 10. 1127- 1147.
42. Rogawski, M. A., Johnson, M. R. 2008. Intrinsic Severity as a Determinant of Antiepileptic Drug Refractoriness. *Epilepsy Currents*, 8. 5.
43. Thomas, W. B. Seizures and narcolepsy. In: Dewey, C. W. 2003. *A practical guide to canine and feline neurology*. Ames (IA): Iowa State Press. 6. 20.
44. Podell, M. 2013. Review Article: Antiepileptic Drug Therapy and Monitoring. *Topics in Companion Animal Medicine*, 28. 2.
45. Wong, I. C. K., Lhatoo, S. D., Wong, I. C. 2000. Adverse reactions to new anticonvulsant drugs. *Drug Safety*, 23. 1.
46. Weiss, K. L., Schroeder, C. E., Kastin S. J., Gibson, J. P., Yarrington, J. T., Heydorn W. E., McBride, R. G., Sussman, N. M., Arezzo, J. C. 1994. MRI monitoring of  
47. vigabatrin-induced intramyelinic edema in dogs. *Neurology*, 44. 10.
48. Klopman, T, V. 2012. Terapie epilepsie – použití antikonzulziv ve veterinární medicíně. z orig: *Therapy of epilepsy - use of anticonvulsant in veterinary medicine, Veterinární lékař*. 2. 72 – 76.