Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra obecné zootechniky a etologie

Geneticky podmíněná onemocnění nervové soustavy u psů

Bakalářská práce

Autor práce: Eva Rumanovská

Obor studia: ABPC

Vedoucí práce: Ing. Barbora Hofmanová, Ph.D.

© 2018 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Geneticky podmíněné choroby nervové soustavy u psů" jsem vypracovala 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 autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 9. 4. 2018 _____

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala Ing. Barboře Hofmanové Ph. D. za neocenitelnou pomoc, ochotu a odborné vedení.

Geneticky podmíněné choroby nervové soustavy u psů

Souhrn

Tato bakalářská práce pojednává o pěti vybraných geneticky podmíněných onemocnění nervové soustavy psa. Konkrétně jde o degenerativní myelopatii, syndrom výcvikového kolapsu (EIC), cerebelární kortikální degeneraci, kongenitální myotonii a neuronální cerodní lipofuscinózu. U každého onemocnění jsou shrnuté současné poznatky klinických příznaků (včetně věku nástupu a progrese nemoci), genetického založení, výskytu mezi plemeny, možné diagnostiky a léčby.

Degenerativní myelopatie je velice progresivní onemocnění postihující míchu. Typické pro tuto nemoc je ochrnutí. Syndrom výcvikového kolapsu je zátěží vyvolaná slabost vedoucí ke kolapsu. Příčinou je snížená produkce proteinu potřebného k normalnímu synaptickému přenosu. Dědičná cerebelární degenerace představuje postnatální degeneraci mozečkové kůry vedoucí k dysfunkci mozečku. Kongenitální myotonie je výrazná svým klinickým příznakem svalové ztuhlosti a králičím během, způsobené zpožděnou relaxací kosterní svaloviny vlivem poškození funkce iontových kanálů kosterního svalstva. Neuronální ceroidní lipofuscinóza zahrnuje skupinu heterogenních onemocnění, při nichž dochází k hromadění lipopigmentu v lysozomech neuronů CNS a jíných tkání.

Dnes již pro většinu plemen postihující tyto nemoci nervové soustavy existují genetické testy, které jsou chovatelům k dispozici jak pro potvrzení diagnózy u postižených jedinců, či potvrzení výskytu nemoci u jedinců, u kterých ještě nezapočaly typické klinické příznaky pro danou nemoc, tak pro prevenci výskytu těchto nemocí v chovech, kdy za použití specifického DNA testu je možné identifikovat přenašeče a následně ho vyřadit z chovu.

Bohužel kromě kongenitální myotonie (se kterou často mohou psi prožít dlouhý a plnohodnotný život) a syndromu výcvikového kolapsu (který však je pro psy omezující) tato onemocnění většinou končí předčasným úhynem jedince. Proto by chovatelé, zejména predisponovaných plemen, měli znát rizika těchto nemocí a možnosti prevence jejich šíření v chovu.

.

Klíčová slova: pes, genetická onemocnění, EIC, degenerativní myelopatie, NCL, kongenitální myotonie, dědičná cereberální degenerace

Genetic diseases of the nervous system in dogs

Summary

This bachelors thesis focuses on five selected genetic diseases of the nervous system in dogs. Specifically, it is degenerative myelopathy, exercise – induced syndrome (EIC), cerebellar cortical degeneration, congenital myotonia and neuronal ceroid lipofuscinosis. For each disease, the current findings of clinical symptoms (including the onset and progression of the disease), genetic background, and occurrence among breeds, possible diagnoses and treatments are summarized.

Degenerative myelopathy is a very progressive disease affecting the spinal cord. Paralysis is a typical symptom here. Exercise - induced collapse is a weakness caused by training overload leading to the collapse. The cause of this condition is reduced protein production needed for normal synaptic transmission. Hereditary cerebellar degeneration represents postnatal degeneration of cerebral cortex leading to dysfunction of cerebellum. Congenital myotonia is significant by its clinical sign of muscle stiffness and bunny - hopping gait caused by delayed relaxation of skeletal muscle, which is due to the damaged function of the skeletal muscle ion channels. Neuronal ceroid lipofuscinosis includes a group of heterogeneous diseases that accumulate lipopigmentation in lysosomes of CNS neurons and other tissues.

Today, for most of the breeds affected by these diseases of the nervous system, there are genetic tests that are available to breeders to confirm the diagnosis in affected individuals or to confirm the occurrence of the disease in individuals who have not yet started the typical clinical signs as well as for preventing the occurrence of these diseases. By using a specific DNA test it is possible to identify the carriers and subsequently to exclude them from the breeding.

Unfortunately, except for the congenital myotonia (with which dogs can often live a long and full life) and the training collapse syndrome (which, however, is restrictive for dogs), these illnesses usually end with the premature death of an individual. Therefore breeders, and especially predisposed breeds, should know the risks of these diseases and the possibility of preventing their spreading in the breed.

Keywords: dog, genetic diseases, EIC, degenerative myelopathy, NCL, congenital myopathy, hereditary cerebellar degeneration

Obsah

1 Úvod **1**

2 Cíl práce **2**

3 Literární rešerše **3**

3.1 Degenerativní myelopatie **3**

3.1.1 Klinické příznaky 3

3.1.2 Genetická podstata 4

3.1.3 Výskyt mutace na *SOD1* genu 5

3.1.4 Diagnostika a léčba 6

3.2 Syndrom výcvikového kolapsu (EIC) **7**

3.2.1 Klinické příznaky 7

3.2.2 Spouštěcí aktivity 9

3.2.3 Genetická podstata 9

3.2.4 Výskyt 10

3.2.5 Diagnostika a léčba 10

3.3 Dědičná cerebelární degenerace **11**

3.3.1 Klinické příznaky 11

3.3.2 Výskyt 12

3.3.3 Genetická podstata 13

3.3.4 Diagnostika a léčba 15

3.4 Kongenitální myotonie **16**

3.4.1 Klinické příznaky 17

3.4.2 Genetická podstata 18

3.4.3 Výskyt 19

3.4.4 Diagnostika a léčba 20

3.5 Neuronální ceroidní lipofuscinózy **21**

3.5.1 Klinické příznaky 21

3.5.2 Genetická podstata 22

3.5.3 Výskyt 25

3.5.4 Diagnostika a léčba 25

4 Závěr **27**

5 Seznam použité literatury **28**

1 Úvod

Pes domácí doprovází člověka již tisíce let, přičemž jeho úkolem bylo pomoci člověku lovit, ochránit majetek, být mu společníkem či přehnat stádo. Dříve bylo pro člověka podstatné, aby pes dobře sloužil a to co nejdelší čas svého života. S postupující dobou se pes začal šlechtit pro vzhled. Bohužel toto šlechtění, v některých případech až „přešlechtění“ psů, s sebou přineslo řadu zdravotních komplikací, jako jsou dědičné choroby a menší odolnost jedinců.

Každý chovatel (majitel) psa by měl být obeznámen s dědičnými nemocemi vyskytujícími se v daném plemeni a měl by těmto nemocem ve svém chovu předcházet a přispívat tak k ozdravení a zlepšení úrovně chovu daného plemene. Avšak často vlivem neinformovanosti či vidinou zisku jsou poškozené geny nesoucí přičiny nemocí předávány dalším potomkům.

Mezi takové onemocnění patří rovněž geneticky podmíněné choroby nervové soustavy, o kterých pojednává tato práce. Přestože některá z uváděných onemocnění nemusí být pro jedince smrtelná (syndrom výcvikového kolapsu a kongenitální myotonie), mohou negativně ovlivnit welfare zvířat a traumatizovat majitele svými klinickými projevy jako je například kolaps u psa.

2 Cíl práce

Cílem této práce je na základě dostupné vědecké literatury vytvořit přehlednou aktuální vědeckou reřerši, týkající se vybraných geneticky podmíněných chorob nervové soustavy u psů. U každého onemocnění charakterizovat jeho projevy, popsat principy dědičnosti a uvést doporučení pro chovatele, jak výskytu těchto onemocnění v populaci předcházet, popřípadě jak jejich výskyt do budoucna eliminovat.

3 Literární rešerše

3.1 Degenerativní myelopatie

Poprvé popsal degenerativní myelopatii (dále jen DM) Averill (1973) jako zákeřnou, progresivní, celkově proprioceptivní ataxii vyšších motorických nervů a křečovou paralýzu pánevních končetin začínající v pozdější dospělosti a končící paraplegií vyžadující eutanázii.

DM je onemocnění míchy, charakteristické primární axonální degenerací a ztrátou nervových vláken bílé hmoty míchy a to zejména v oblasti od středu hrudníku kaudálním směrem (Coates a Wininger, 2010). Griffiths a Duncan (1975) popsali řadu případů s podobnými klinickými příznaky a histologickými změnami v bílé hmotě a nazvali tuto nemoc jako chronickou degenerativní radikulomyelopatii.

Nejprve byla mnoho let tato nemoc považována za nemoc německých ovčáků (Braund a Vandevelde, 1978). Na základě mnoha dalších výzkumů bylo zjištěno, že DM je neurodegenerativní onemocnění postihující i mnoho dalších plemen jako je například sibiřský husky, trpasličí pudl, německý boxer, welsh corgi pembroke, chesapeake bay retrívr, rhodéský ridgeback, bernský salašnický pes, drsnosrstý foxteriér, americký eskimácký pes a irish soft coated wheaten teriér a další (Coates et al., 2007; Awano et al., 2009; Shelton et al., 2012; Pfahler et al., 2014; Oyake et al., 2016).

3.1.1 Klinické příznaky

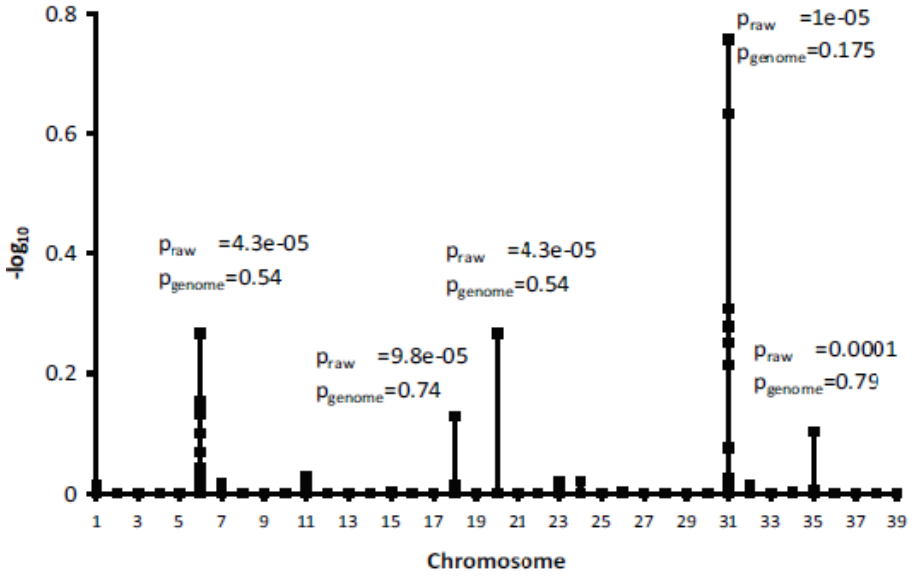
U DM nezáleží na pohlaví jedince, u obou pohlaví se vyskytuje se stejnou frekvencí. Dle provedených studii se první neurologické příznaky začínají objevovat po pátém roce života psa a později. U většiny psů se první příznaky objevují po osmém roce života (Averill, 1973; Griffiths a Duncan, 1975; Johnston et al., 2000; Kathmann et al., 2006; Coates et al., 2007). Průběh nemoci je relativně stejný u všech plemen. Zpočátku degenerace horních motorických neuronů (UMN) vyvolává obecnou proprioceptivní ataxii a křečovou paralýzu pánevních končetin (Shelton et al., 2012). Dále dochází k paraplégii, která je následně doprovázena inkontinencí a neschopnosti ovládat defekaci (Awano et al., 2009). Později je ochrnutí rozšířeno na přední končetiny a poté dochází k celkovému ochrnutí (Shelton et al., 2012). Na postiženém jedinci, který již v podstatě není schopen se hýbat, je patrný úbytek svalové hmoty, ztráta hmotnosti a tvorba proleženin. V konečných stadiích dochází k degeneraci míchy v krčních míšních segmentech, což vede k ochabnutí polykacích svalů,

neschopnosti pít a přijímat potravu. Svoji funkci ztrácí i dýchací svaly, což vede k úhynu jedince (Coates a Wininger, 2010; Oyake et al., 2016).

U velkých plemen psů se uvádí rozpětí 6 – 9 měsíců od prvních příznaků po paraparézu, poté majitelé většinou volí eutanázii. O menší plemena se dokáží majitelé starat déle (Coates a Wininger, 2010). Coates et al. (2007) spočítali medián délky života u plemene welsh corgi pembroke na 19 měsíců, přičemž počítali dobu od projevení nemoci po nutnou eutanázii, kdy někteří psi už projevovali známky i hrudní paralýzy.

3.1.2 Genetická podstata

Awano et al. (2009) použili celogenomovou asociační studii (GWAs) a DNA zástupců plemene welsh corgi pembroke (38 nemocných a 17 kontrolních psů) ke zmapování genu SOD1 spojovaného s DM. Všichni DM postižení psi byli na 31. chromozomu (CFA31) homozygoti pro společný haplotyp, který obsahuje geny SOD1, TIAM1 a SFRS15. Při resekvenování genu SOD1 zdravých a postižených psů byla zjištěna bodová mutace způsobující tranzici guaninu za adenin na pozici 118 v exonu 2 (c. 118G>A; SOD1A). Tato mutace způsobuje změnu aminokyselinové sekvence (nahrazení kyseliny glutamové lysinem) na pozici E40K.

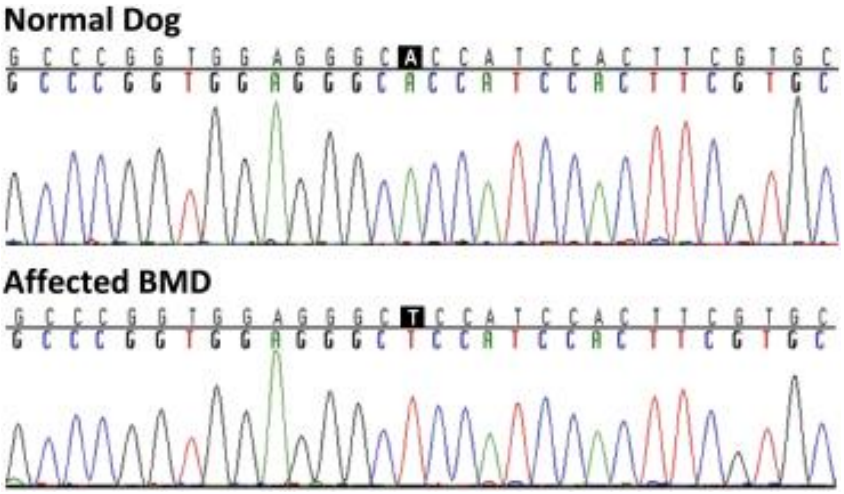


Obr. č. 1.: Mapování genu degenerativní myelopatie (Zdroj: Awano et al., 2009)

Všichni psi v této studii, u kterých byla histopatologicky potvrzena DM, byli homozygoti AA - nositelé dvou mutovaných alel SOD1. Někteří jedinci nevykazovali klinické příznaky DM, i přesto že byli homozygotní pro danou mutaci, což naznačuje neúplnou penetraci nemoci související s věkem. DM je autosomálně recesivní onemocnění.

Takže heterozygoti AG s jednou kopii mutované alely nevykazují žádné klinické projevy nemoci, ale jsou přenašeči, kteří mohou předat mutovanou alelu polovině svého potomstva.

Wininger et al. (2011) ve svém výzkumu zjistili, že u bernského salašnického psa je DM způsobena jinou mutací a to transverzí adeninu za thymin na pozici 52. nukleotidu (c.52A>T; SOD1B). Zeng et al. (2014) provedli studii, ve které použili 57 plemen a 701 křížených psů, ale mutaci (c.52A>T; SOD1B) potvrdili pouze u bernského salašnického psa. Pfahler et al. (2014) zjistili, že u tohoto plemene může nejspíše být příčinou i kombinovaná heterozygotnost, kdy jedinec přijal mateřskou alelu s mutaci c.118G>A a otcovskou alelu s mutací c.52A>T. Tuto teorii DM s původem kombinované heterozygotnosti potvrzují ve své práci i Zeng et al. (2014).



Obr. č. 2.: Elektroforogramy nukleotidové sekvence psa DM nepostiženého (nahoře) a psa bernského salašnického psa s DM (dole) ukazující transverzi c.A52 T (Zdroj: Wininnger et at., 2011)

3.1.3 Výskyt mutace na *SOD1* genu

Zeng et al. (2014) publikovali již zmíněnou studii, ve které se zabývali distribucí dvou mutantních alel SOD1 genu považovaných za příčinu DM, mutantní alela A byla objevena u 124 (56%) z 222 testovaných plemen. K výzkumu bylo použito 33 747 psů, z toho 32 378 tvořili zástupci již zmiňovaných 222 plemen a 1 368 psů tvořili kříženci. Celkové výsledky testování psů na přítomnost SOD1:c.G>A mutace byly následující: 16 550 psů (49%) byla homozygotní pro původní alelu G, 9 112 (27%) bylo AG heterozygotů a 8 084 (24%) bylo homozygotních pro mutantní alelu A. Přítomnost této mutace napříč plemeny ukazuje na fakt, že vznikla ještě před vznikem jednotlivých plemen, což potvrzují i autoři této studie.

Po sestavení žebříčku 64 plemen, kde každé plemeno bylo zastoupeno minimálně 50 psy, byla nejvyšší frekvence SOD:c.118A alel u drsnosrstého foxteriéra (0,98). Za ním v pořadí byli welsh corgi pembroke (0,79), německý boxer (0,72), kavalír king charles španěl (0,68), pitbull teriér (0,51), americký vodní španěl (0,51), australský ovčák (0,41), dlouhosrstá kolie (0,39), soft coated wheaten teriér (0,39), hovawart (0,38), bernský salašnický pes (0,38), chesapeake bay retrívr (0,37), německý ovčák (0,37) a tibetský teriér (0,36).

Na přítomnost druhé mutantní alely SOD1:c.52A>T bylo vyšetřeno 1 613 jedinců. Tento soubor obsahoval 912 zástupců 57 plemen a 701 kříženců. Alela SOD1:c.52T se potvrdila pouze u bernského salašnického psa. Testováno bylo 912 bernských salašnických psů, z toho 851 bylo AA homozygotních, 59 AT heterozygotních a jen 2 TT homozygotní v tomto genu. Z toho vyplývá, že frekvence výskytu mutantní alely SOD1:c.52T byla u tohoto plemene mnohem nižší (3,5%) než frekvence alely SOD1:c.118A (38%). U 24 psů byla zjištěna kombinovaná heterozygozita c.52 a c.118.

3.1.4 Diagnostika a léčba

Diagnostika u této nemoci se provádí jen vyloučením ostatních možných nemocí s podobnými příznaky jako je např. výhřez meziobratlové ploténky, artróza, nádorové onemocnění míchy či dysplazie kyčelního kloubu (Coates et al., 2007). Konečnou diagnózu DM lze potvrdit pouze postmortálně pitvou a histopatologickým vyšetřením, kdy u postiženého jedince jsou patrné histopatologické změny zahrnující degeneraci a ztrátu nervových vláken vzestupných a sestupných míšních drah. To je nejpatrnější ve střední až kaudální části hrudní míchy. U psů s pokročilým stádiem DM vzorky nervové tkáně vykazují ztráty vláken vyplývající z axonální degenerace a sekundární demyelizace. Svalové vzorky vykazují změny typické pro denervační atrofii (Coates a Winiger, 2010).

Tato nemoc je prozatím neléčitelná. Polizopoulou et al. (2008) publikovali studii, ve které po dobu šesti měsíců testovali 12 psů vykazujících známky DM a jejich reakci na léčbu pomocí kyseliny ε-aminokapronové, N-acetylcysteinu, kortikoidem prednisolone a vitamínů E a C. K léčbě bylo ještě doporučeno minimálně 30 minut chůze či plavání každý den.

Zhoršení neurologických příznaků bylo v každém z případů progresivní a neúprosné. Psi byli před počátkem léčby podrobně neurologicky vyšetřeni a rozděleny do skupin dle rozšíření a závažnosti nemoci do následujících skupin. Stupeň I: mírná až středně závažná ataxie a paraparéza, stupeň II: závažná ataxie a ambulantní paraparéze, stupeň III: závažná

ataxie a neambulantní (bez podpory) paraparéza, stupeň IV: paraplegie, žádné dobrovolné pohyby, přítomnost hlubokého pocitu bolesti.

Po šesti měsících léčby 7 z 10 psů, kteří byli zpočátku zařazeni do I. stupně a 2 psi, jež měli II. stupeň, se stali zcela paraplegickými (stupeň IV). Ostatní 3 psi, kteří byli mírně paraparetičtí, vykazovali také progresivní lokomotorickou dysfunkci, která byla na konci pozorovacího období hodnocena stupněm III. Zhoršení neurologických příznaků bylo ve všech případech postupně progresivní, s výjimkou jedince, který prokázal zhoršení a následně zlepšení klinického průběhu nemoci dříve, než se stal paraplegikem (stupeň IV) téměř dva roky po zahájení léčby.

Výsledek z této studie nemohl být přesně stanoven pro malý počet testovaných zvířat a variabilitu doby trvání klinických příznaků, které psi měli před zařazením do studie. Autoři doporučují další studie s větším počtem zvířat a srovnání se zvířaty léčenými podpůrnou fyzioterapií, ke správnému vyhodnocení terapeutických hodnot aplikovaných léků.

Kathmann et al. (2006) se zabývali ve své práci fyzioterapií a jejím vlivem na prodloužení života postižených jedinců s DM. Pozitivní vliv fyzioterapie prokázali na skupině padesáti psů. Posuzována byla délka jejich života od prvních příznaků nemoci po nutnou eutanázii s fyzioterapií a bez ní. Tato terapie zahrnovala krátké procházky (5 - 10 minut) 5x denně, denní masáž zadních končetin a pánevních svalů, jemné pasivní kloubové pohyby, vodoléčbu (plavání nebo vodní běžecký pás). Na základě tohoto výzkumu bylo zjištěno, že skupina psů, která podstupovala intenzivní fyzioterapii, přežívala déle. Průměrná doba přežití, jak tento časový údaj autoři označují, byla u psů s intenzivní terapií 255 dní, zatímco psi bez fyzioterapeutických metod přežívali průměrně 55 dní.

3.2 Syndrom výcvikového kolapsu (EIC)

Syndrom výcvikového kolapsu neboli EIC (z anglického exercise induced collapse; někdy také exercice intolerance and collapse) je dědičné geneticky podmíněné onemocnění, způsobující slabost, které je nejčastěji diagnostikováno u jinak zdravých jedinců plemene labradorský retrívr (Taylor, 2007).

3.2.1 Klinické příznaky

Klinické příznaky se nejčastěji objevují před dosažením 4 let věku (Taylor et al., 2008; Taylor et al., 2009; Minor et al., 2011; Furrow et al., 2013). Psi postižení EIC bývají svými

majiteli často popisováni jako psi se skvělou kondicí, dobře nasvalení, atletičtí zástupci svého plemene se živým temperamentem a razancí. Tito EIC psi jsou schopni zvládnout mírné nebo středně namáhavé cvičení, ale 5 až 15 minut příliš namáhavého cvičení s velkým stupněm vzrušení či stresu u nich vyvolává slabost a kolaps (Taylor et al., 2008). Vážně postižení jedinci se mohou při takové zátěži zhroutit pokaždé, zatímco méně postižení psi mohou kolabovat jen sporadicky (Taylor, 2007).

Prvním příznakem nastupujícího kolapsu bývá houpavá či namáhavá chůze. Zadní končetiny jsou slabé a neschopné unést hmotnost psa, což může mít za následek běh psa s tažením zadních nohou za sebou. Někteří jedinci se zdají být nekoordinovanými a to zejména v zadních končetinách, s širokým, dlouhým a volným krokem. V některých případech dochází při kolapsu zadních končetin i k oslabení předních končetin a příležitostně k celkové neschopnosti pohybu. Během kolapsu jsou svaly zadních končetin ochablé a dochází ke ztrátě patelárního reflexu. Manipulace a palpace svalů, kloubů a páteře během nebo po kolapsu nezpůsobují bolest ani nepříjemné pocity. Někteří psi ztrácí rovnováhu a mohou upadnout, zvláště při zotavování při úplném kolapsu (Taylor et al., 2008; Taylor et al., 2009).

Obr. č. 3.: Labradorský retrívr s EIC po 10 min namáhavého cvičení s patrným postojem s přikrčenými pánevními končetinami (Zdroj: Taylor et al., 2009)

Délka kolapsu bývá 5 – 30 minut (medián 10 minut), kdy poté dochází k úplnému zotavení (Taylor, 2007; Taylor et al., 2009; Furrow et al., 2013). Několik postižených psů však uhynulo během cvičení nebo při odpočinku bezprostředně po kolapsu způsobeném cvičením. Proto by se mělo cvičení psa s EIC vždy okamžitě ukončit při prvním náznaku abnormální chůze (Taylor et al., 2008).

3.2.2 Spouštěcí aktivity

Taylor et al. (2008) použili ve své studii dotazníky od majitelů 225 labradorských retrívrů, v nichž mimo jiné majitelé zaznamenávali činnost, kterou pes vykonával před počátkem kolapsu tzv. spouštěcí aktivitu. Nejčastější aktivitou bylo přinášení hozeného míčku/hračky/dummy, zejména při soutěžení s jinými psy. Dále přinášení dummy nebo ptáků při tréninku či závodu field trial; vzrušující hra s jinými psy; lov bažantů, holubic a křepelek v terénu. Kolaps během tréninku přinášení z vody a lovu vodních ptáků byl méně častý a mnoho majitelů poznamenalo, že během plavání psa byla slabost méně pravděpodobná. Jednotlivé epizody kolapsu byly také hlášeny u psů, kteří honili koně (jeden pes), jelena (tři psi) a králíky (dva psi).

Existuje hypotéza, že u EIC postiženého psa, nemusí dojít nikdy ke kolapsu, pokud pes není vystaven dostatečně velkému vzrušení nebo spouštěcí aktivitě. Proto výsledky studie poukazují na větší pravděpodobnost kolapsů u psů cvičených k lovu a pro field trial než u psů z výstavních linií (Patterson et al., 2008; Minor et al., 2011).

3.2.3 Genetická podstata

Patterson et al. (2008) ve své práci objasnili genetickou podstatu EIC, když objevili bodovou mutaci genu DNM1 na chromozomu 9 (CFA9). Při této mutaci v exonu 6 genu DNM1 na pozici 767. nukleotidu dochází k záměně guaninu za thymin (G767T), to má za následek změnu aminokyselinové sekvence, kde dojde k substituci argininu leucinem v pozici 256 (R256L). Takanosu et al. (2011) publikovali svoji práci, ve které potvrdili mutaci G767T v exonu 6.

Gen DNM1 kóduje produkci proteinu dynamin-1, který je exprimovaný pouze v mozku a míše, kde je podstatný při endocytóze synaptických vezikul a neurotransmisi během vysoké vytrvalé neurologické stimulace (např. během namáhavého cvičení). Mutace genu DNM1 vede k omezení produkce tohoto proteinu a tím i k omezení normálního synaptického přenosu (Ferguson et al., 2007).

Autoři se shodují na autosomálně recesivní dědičnosti onemocnění. Což znamená, že jak matka, tak otec musí být minimálně přenašeči mutované alely, aby potomek mohl být postižen (s genotypem E/E) (Patterson et al., 2008; Taylor et al., 2008; Minor et al., 2011).

3.2.4 Výskyt

Ačkoliv je EIC převážně nemoc labradorských retrívrů, postiženi bývají i jejich kříženci a jiná plemena. Minor et al. (2011) zveřejnili studii, ve které testovali 23 plemen na přítomnost mutace DNM1. Mezi retrívry byla nalezena mutovaná alela i u chesapeake bay retrívra a curly coated retrívra. Mezi zlatými a flat coated retrívry nebyli ani postižení jedinci ani přenašeči. Další plemena s genotypem DNM1 EE nebo EN byla boykin španěl, welsh corgi pembroke. Taylor (2007) uvádí výskyt EIC i u bobteila, německých drátosrstých ohařů a flandérského bouviera (Taylor, 2007). Broeckx et al. (2013) ve své studii uvádějí, že objevili mutovanou alelu i u maďarského ohaře a anglického kokršpaněla.

Dle University of Saskatchewan (2016), kde vyhodnotili data z prvních 10 000 geneticky testovaných labradorů a vypočítali frekvenci přenašečů mutované alely na 30 - 40% a 3 - 14% psů bylo postiženo EIC a tudíž náchylné ke kolapsu. Tato široká variabilita podílu postižených psů je dána hodnocením vzorků z různých populací psů (vzorky předložené od psů soutěžících na výstavách a zkouškách; vzorky předkládané veterináři od nekolabujících psů, kteří byli testováni pro původ a psů kolabujících testovaných pro určení diagnózy). Dle univerzity není významný rozdíl ve výskytu přenašečů mezi psy určenými pro field-trial/lov a psy z výstavních linií v žádné z těchto vzorkových populací.

3.2.5 Diagnostika a léčba

Diagnostika této nemoci je dnes snadná. Používá se testování DNA pro přítomnost mutace způsobující citlivost na EIC. Jde o spolehlivý test, tzn. výsledky jsou definitivní a přesné, jde s jistou určit zdali je pes nositel jedné kopie mutace (E/N: přenašeč), dvou kopií mutace (E/E: postižen) nebo žádné kopie mutace (N/N: čistý) (Minor et al., 2011).

Kromě testování krevních vzorků mohou být odebrány veterináři bukální stěry od dospělých psů nebo odstavených štěňat. Vrhy novorozených štěňat mohou být testovány zasláním psích paspárků. U již nežijících chovných psů je možné testování zmraženého spermatu (University of Minnesota VDL, 2017).

Nejlepší léčba u většiny psů spočívá ve vyhýbání se známým spouštěcím aktivitám a aktivitám, které zahrnují intenzivní cvičení ve spojení s extrémním vzrušením, zejména v

horkém počasí. Většina psů, kteří jsou vyřazeni z výcviku/soutěžení nebo spouštějících činností jako lov ptactva, žijí po zbytek svého života, aniž by vykazovali další kolaps nebo se počet jejich kolapsů výrazně snížil. Majitelé / trenéři EIC psů musí vždy mít na mysli důležitost okamžitého ukončení cvičení při prvním známce začínající slabosti, protože tito psi jsou náchylní ke kolapsu a posléze úhynu vlivem EIC (Taylor et al., 2008).

Léčba protikřečovým fenobarbitalem (2 mg / kg každých 12 hodin) byla účinná při prevenci nebo snižování EIC epizod u některých postižených psů, jelikož omezení účasti na spouštěcích aktivitách nebylo možné. Zejména někteří psi cvičeni pro field trial byli schopni znovu vstoupit do výcviku a soutěže na vysoké úrovni během léčby fenobarbitalem. Aktuálně není znám mechanismus, který je základem účinnosti fenobarbitalu u psů s EIC. Je možné, že tento lék sníží vzrušení psa, čímž je méně pravděpodobné, že bude mít epizodu. Tento lék by měl být podáván pouze s přísným veterinárním dohledem.

Několik EIC postižených psů (samců) zaznamenalo zlepšenou schopnost tolerovat intenzivní cvičení bez kolapsu po kastraci. Toto zlepšení může být opět důsledkem poklesu celkové úrovně vzrušení psa (Taylor et al., 2008).

3.3 Dědičná cerebelární degenerace

Dědičná cerebelární degenerace, známá též jako cerebelární kortikální degenerace (CCD) či cerebelární abiotrofie (CA), je skupina neurodegenerativních onemocnění postihující mnoho druhů zvířat a člověka. Tato skupina onemocnění je definována postnatální degenerací mozečkové kůry (De Lahunta, 1990).

3.3.1 Klinické příznaky

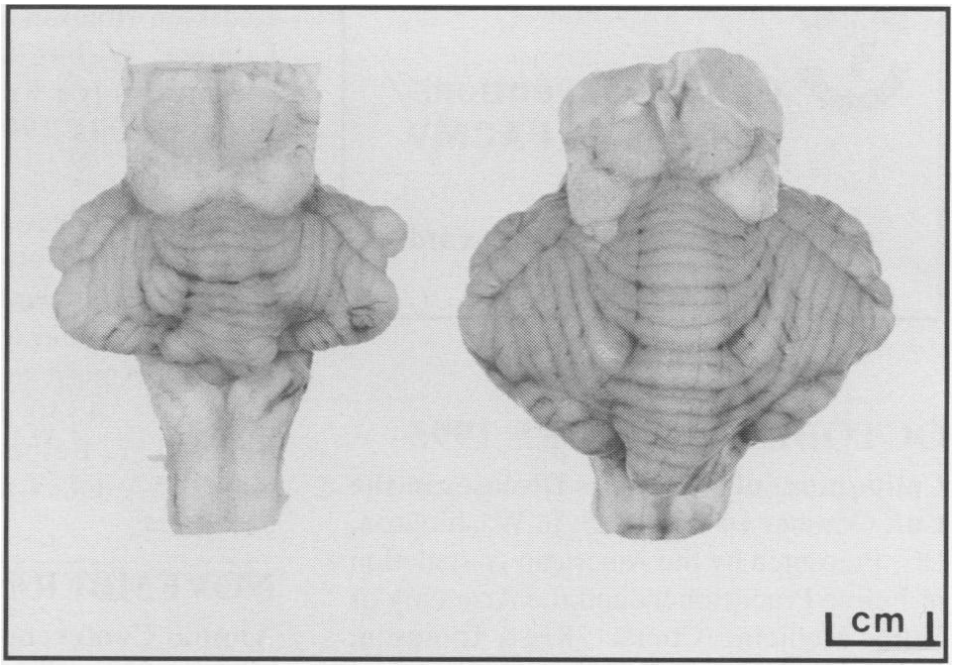
Klinické příznaky odrážejí dysfunkci mozečku včetně širokého postoje, ataxie, dysmetrie, čímž vzniká hypermetrická chůze, houpání těla, ztráty rovnováhy, intenční třes, spasticita končetin, absence reakce na hrozbu a nystagmus. Cerebelární degenerace může vést až k úplné nepohyblivosti jedince, která bývá častým důvodem eutanázie (Van Tongeren et al., 2000; Urkasemsin et al., 2010; Shearman et al., 2011; Kyöstila et al., 2012; Huska et al., 2013; Fenn et al., 2016; Sen et al., 2017).

Věk nástupu klinických příznaků a míra progrese se liší mezi plemeny. Například u rhodéského ridgebacka, bígla, portugalského podenga a finského honiče může být nástup příznaků hned po narození či ve věku dvou až čtyř týdnů s rychlým vývojem nemoci a brzkou

eutanázii (Chieffo et al., 1994; Kent et al., 2000; Van Torgern et al., 2000; Kyöstilä et al., 2012). Juvenilní nástupy příznaků (mezi dvěma až dvanácti měsíci) s pomalou progresí nemoci v průběhu několika let byly popsány u gordon setra a bobtaila (De Lahunta et al., 1980; Steinberg et al., 2000; Agler et al., 2014). U skotského teriéra se klinické příznaky také objevují v tomto období, ale u mnoha psů je progrese nemoci pomalá a příznaky se stabiluzují, což vede k celoživotnímu mírnému projevu nemoci (Van der Merve a Lane, 2001; Urkasemsin et al., 2010). Rychlejší postup CCD byl popsán u anglického buldoka, border kolie a australské kelpie (Sandy et al., 2002; Gandini et al., 2005; Shearman et al., 2011). U některých již zmiňovaných plemen (bobtail a skotský teriér) byl pozorován nástup prvních příznaků až v dospělosti (více než tří let věku) s pomalým rozvojem onemocnění (Urkasemsin et al., 2010; Urkasemsin et al., 2012; Agler et al., 2014).

3.3.2 Výskyt

CCD se kromě plemen zmíněných v kapitole výše sporadicky postihuje i další plemena např. lagotto romagnolo, labradorského retrívra, coton de tulear, papillona, malého knírače, trpasličího pudla a italského chrtíka (Cummings a De Lahunta, 1988; Tipold et al., 2000; Cantile et al., 2002; Berry a Blas-Machado, 2003; Jokinen et al., 2007; Nibe et al., 2007; Huska et al., 2013). Fenn et al. (2016) zveřejnili studii, kterou autoři označují jako první zprávu o CCD u maďarského ohaře.

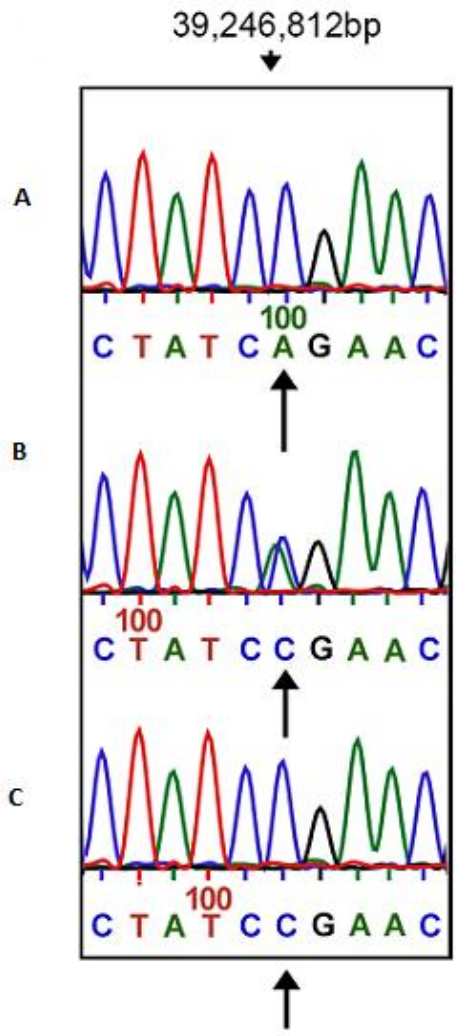


Obr. č. 4.: Porovnání mozečku CCD postiženého psa (vlevo) a zdravého (vpravo) (Zdroj: Bildfell et al., 1995)

3.3.3 Genetická podstata

Cerebelární kortikální degenerace je heterologní onemocnění, přičemž i genetický základ této nemoci se u některých plemen liší. Autosomální recesivní dědičnost nemoci bývá u psů nejčastější (pokud byla zjištěna) nebo je autory nejčastěji očekávána (De Lahunta et al. 1980; Chieffo et al., 1994; Kent et al., 2000; Van Tongeren et al., 2000; Shearman et al., 2011; Kyöstila et al., 2012; Agler et al., 2014; Fenn et al., 2016). Avšak X-vázaná dědičnost byla popsána u anglického pointera, bohužel mutace ještě nebyla identifikována (O'Brien et al. 1998). Urkasemsin et al. (2017) ve své práci uvádějí nově i u skotského teriéra X-vázanou dědičnost CCD.

Doposud byly příčinné mutace zjištěny jen u několika plemen. Agler et al. (2014) objevili single nukleotidovou mutaci v genu RAB24 (záměna adeninu za cytosin) u plemen bobtail a gordon setr na psím chromozomu 4 (CFA4) jako příčinu CCD, a zároveň potvrdili autosomální recesivní způsob dědičnosti této mutace. Na tento způsob dědičnosti bylo u gordon setra poukázáno již dříve (De Lahunta et al., 1980).



Obr. č. 5.: Elekroferogramy sekvence části RAB24 vykazující mutaci A>C. Šipky označují cílový nukleotid. A - normální psy divokého typu, B - heterozygoti, C - homozygoti pro mutaci (Zdroj: Agler et al., 2014)

Kyöstila et al. (2012) se zabývali genetickými vlastnostmi CCD u finského honiče. Za použití celogenomové asociační studie a vazebných analýz prokázali autosomální recesivní dědičnost a identifikovali homozygotní missence mutaci v genu SEL1L na CFA8 u postižených jedinců. Jde o mutaci způsobující záměnu thyminu za cytosin v exonu 19 (c.1972T.C), což vede k záměně serinu za prolin v poloze 658 kódovaného proteinu (p.Ser658Pro).

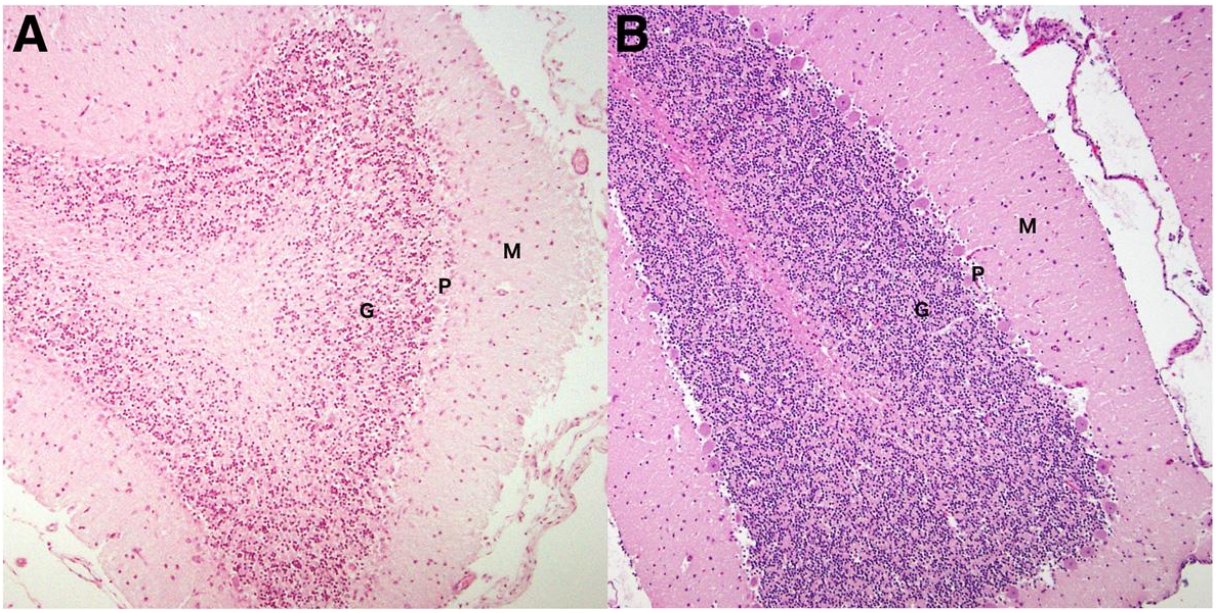
Forman et al. (2012) popsali homozygotní deleci 8 bp v genu SPTBN2 (β-III spektrin) čtyřtýdenního bígla s cerebelární degenerací. I v tomto případě šlo o autosomálně recesivní dědičnost.

Fenn et al. (2016) spojují CCD u maďarských ohařů s mutací donoru dalších nukleotidů na pozici exonu 26 v genu SNX14 a i zde se autoři domnívají, že jde o autosomálně recesivní dědičnost.

3.3.4 Diagnostika a léčba

Diagnostika této nemoci je založena na anamnéze, klinickém obrazu a magnetické rezonanci. Pro potvrzení diagnózy existuje u některých plemen molekulárně genetický test. Pro ostatní plemena je možná posmrtná pitva mozečku. Z dlouhodobého hlediska je prognóza u většiny plemen nepříznivá vzhledem k progresivnímu průběhu onemocnění a neexistující léčbě. Jediná možnost v prevenci nemoci jsou opatření ze stran chovatelů při výběru chovného páru (Štourač, 2016).

Mezi neuropatologické nálezy patří hrubá atrofie mozečku, která je následkem ztráty purkyňových buněk, atrofie molekulárních a granulárních vrstev a atrofie bílé hmoty. Může být nalezena i neuronální degenerace mozečkových jader, ačkoli jsou primárním cílem purkyňovy buňky. Podrobné vyšetření u bobtaila a gordon setra odhalilo velké intracytoplazmatické inkluze ubikvitinu v mozkové kůře a axonalní sféroidy v cerebelární bílé hmotě, které obsahují autofágní vakuoly (Tiemeyer et al., 1984; Troncoso et al., 1985; Agler et al., 2014). Přestože jsou tyto změny typické pro neurogenerativní proces, ne všechna plemena mají stejné nálezy. Například Urkasemsin et al. (2012) nalezli u CCD postiženého skotského teriéra větší množství polyglukosanových těl v molekulární vrstvě. Při této studii také zjistili, že ventrální část mozečku skotských teriérů je méně postižena. Toto zjištění bylo potvrzeno i u plemen bígl, bobtail a gordon setr, avšak význam této diferenciální náchylnosti k neurodegenerativnímu procesu je nejasný (Kent et al., 2000; Agler et al., 2014).



Obr. č. 6.: Histologické nálezy v cerebrální folii postiženého maďarského ohaře (A) a normálního kontrolního psa (B). A - značná ztráta purkyňových buněk (P), sekundární ztenčení granulárních buněčných vrstev (G). B - normální celularita granulárních (G) a molekulárních buněčných vrstev (M) a vrstev purkyňových buněk (Zdroj: Fann et al., 2016)

Sandy et al. (2002) popsali případ dvou sourozenců border kolie s CCD, u kterých se neuronální degenerace primárně zaměřila na buňky granuální vrstvy mozečkové kůry a purkyňové buňky byly zachovány. Obě formy degenerace (purkyňových buněk i granulárních buněk) lze nalézt ve stejném plemeni (Perrile et al., 1991; Shearman et al., 2011; Huska et al., 2013; Jokinen et al., 2007).

3.4 Kongenitální myotonie

Kongenitální myotonie je dědičně patogenní stav ovlivňující iontové kanály kosterního svalstva a je charakterizován zpožděním relaxace kosterní svaloviny po ukončení dobrovolné činnosti nebo po ukončení elektrického či mechanického podnětu (např. při poklepu), přičemž zpoždění relaxace kosterního svalu není doprovázeno bolestivostí či křečemi (Barchi, 2001). Jde o mutaci genu CLCN1, která má za následek defekt iontového kanálu chloridu kosterního svalu (ClC-1), který způsobuje biochemický defekt redukce vodivosti chloridů přes membránu kosterního svalu, který zvyšuje excitabilitu serkolemálního svalstva (Hofmann et al., 1995; Vite, 1998). Chloridový kanál ztrácí svoji normální funkci a dochází k posunu napětí v závislosti na aktivaci, což snižuje pravděpodobnost otevření chloridového kanálu při fyziologickém napětí (Rhodes et al., 1999).

Kongenitální myotonie byla popsána u myší, lidí, ovcí, koz, buvolů, koní, koček a psů (Griffiths a Duncan, 1973; Steinmeyer et al., 1991; Koch et al., 1992; Hofmann, 1995; Beck

et al., 1996; Moore et al., 1997; Toll et al., 1998). Z psích plemen je nejlépe popsána u malého knírače (Vite et al. 1999).

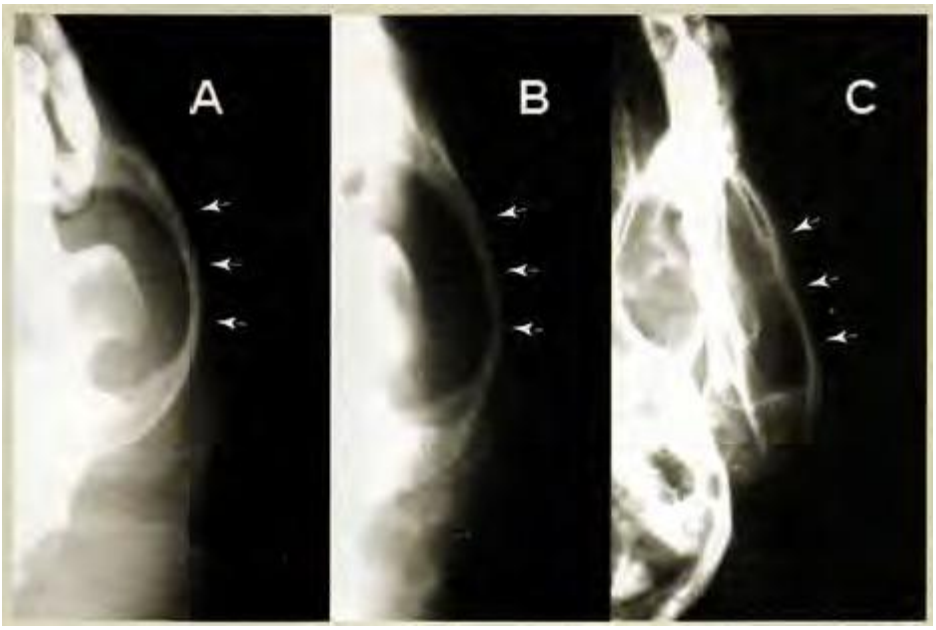
3.4.1 Klinické příznaky

Nemoc na postiženém jedinci bývá často patrná již ve štěněcím věku, kdy zvíře začíná být schopno pohybu ve smyslu přesouvat se (Farrow a Malik, 1981).

Mezi obecné příznaky myotonie patří obtížné zvedání ze sterné polohy, ztuhlá a stočená chůze, která se s pokračující aktivitou zlepšuje a naopak zhoršuje při odpočinku, králičí běh, svalová hypertrofie zejména proximálních končetin a axiálních kosterních svalů a v neposlední řadě nebolestivá svalová ztuhlost s jakoukoliv rychlou změnou pozice či držení těla (Vite et al., 1998; Vite et al., 1999; Vite, 2002; Finnigan et al., 2007; Lobetti, 2009).

Vite et al. (1999) ve své studii uvádějí, že u postižených kníračů byl mimo jiné slyšet stridor a stenor při zahájení činnosti psů. U všech postižených kníračů a zároveň u žádného nepostiženého byla spodní čelist (mandibula) výrazně zkrácena, což vedlo k předkusu. Zuby spodní čelisti byly mediálně posunuty a jazyk často vystupoval z tlamy i za klidu psa.

Gracis et al. (2000) se zaměřili na tyto zubní a kraniocefální abnormality u osmi myotonicky postižených kníračů a spojitost s touto nemocí. Zubní nálezy zahrnovaly: přetrvávající mléčné zuby, neprořezaný nebo jen částečně prořezaný trvalý chrup, „stáčení“ a rotaci premoláru a/nebo řezáku, chybějící zuby, zvětšení mezizubního prostoru mezi čtvrtým premolárem a prvním molárem horní čelisti, zmenšení mezizubního prostoru mezi řezáky horní čelisti, neschopnost plně zavřít tlamu kvůli špatné pozici zubů a snížený rozsah pohybu spodní čelisti. Dlouhá, úzká lebka s plochým jařmovým obloukem a větším zakřivením spodní čelisti byla také společným nálezem u postižených psů. Není však jisté, zdali se u testovaných příbuzných kníračů jednalo o populační znak postihující konkrétní chovnou linii nebo zdali jsou tyto abnormality odděleným dědičným znakem úzce souvisejícím s kongenitální myotonií kníračů. U jiného zvířete, psího plemene ani člověka nebyly zjištěny dentální ani kraniocefální abnormality ve spojení s myotonií. Dle autorů se zdají být zubní a kraniocefální abnormality spojené s touto nemocí čistě znakem postižených malých kníračů.



Obr. č. 7.: Ventrodorsální snímky lebky, které vyzdvihují jařmový oblouk (šipky) u psa bez myotonie se zaobleným typem lebky (A); pes bez myotonie s dlouhým úzkým typem lebky (B) a myotonickým psem (C) (Zdroj: Gracis et al., 2000)

Obr. č. 8.: Rostrální fotografie zubů psů 1, 2, 5 ve věku v obrázku uvedeném; patrný špatný skus psů; u psa 1 a 2 je také patrné opožděné prořezávání zubů (Zdroj: Gracis et al., 2000)

3.4.2 Genetická podstata

Genetický základ této nemoci u psa byl doposud popsán jen u malého knírače a u australského honáckého psa (Rhodes et al., 1999; Finnigan et al., 2007). Rhodes a kol. (1999) identifikoval kauzální mutaci u miniaturního knírače jako substituci C za Tv genu CLCN1,

která mění aminokyselinu z threoninu na methionin [p.T268M], který kóduje chloridový kanál ClC-1 závislý na napětí kosterního svalu.

Finnigan et al. (2007) vytvořili studii, kde geneticky charakterizovali myotonii u australského honáckého psa a zároveň vytvořili DNA test na bázi polymerázové řetězové reakce (PCR), který detekuje heterozygoty s touto mutací u tohoto plemene. Autoři identifikovali kauzální mutaci jako vložení jednoho páru bází (g2665insA) v genu CLCN1, což vedlo k posunu čtecího rámce se stop kodonem 51 pb po směru transkripce. Tato mutace účinně zkracuje produkt genu CLCN1 po aminokyselině 888 (z 977).

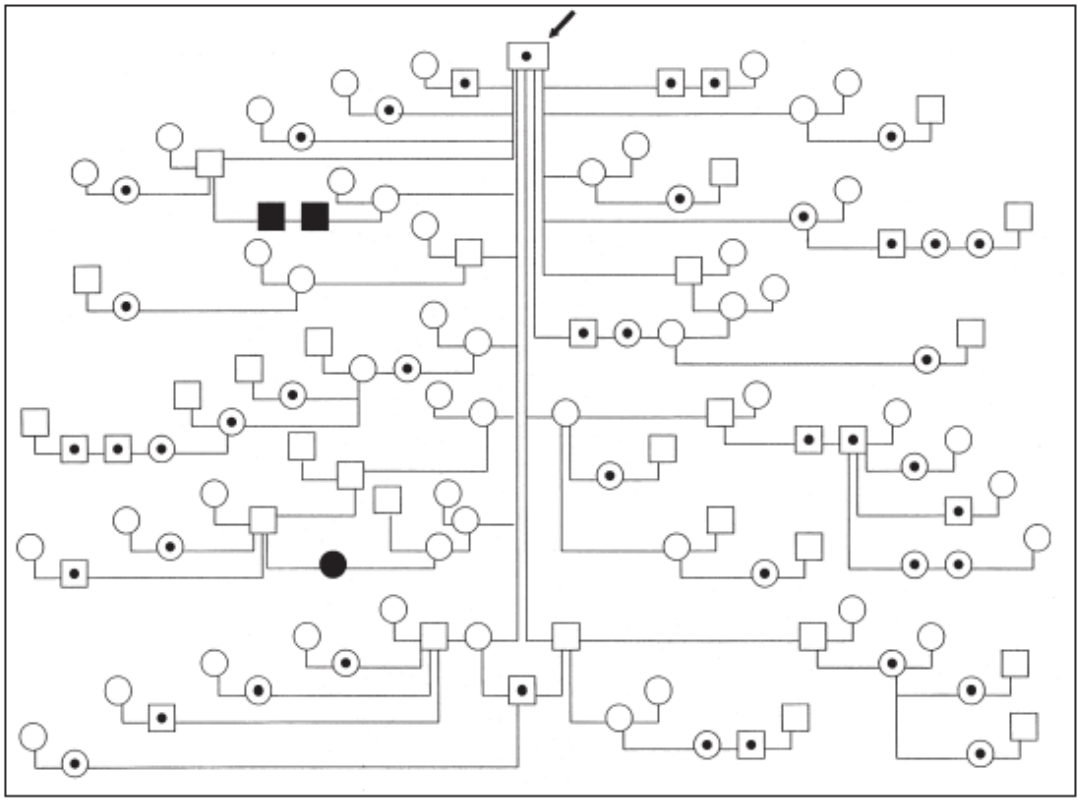
U obou těchto plemen jde o autosomálně recesivní způsob dědičnosti (Vite et al., 1999; Finnigan et al., 2007). Amann et al. (1985) se domnívají, že i u plemene čau čau má mutace autosomálně recesivní charakter.

3.4.3 Výskyt

Prozatím byla kongenitální myotonie hlášena mimo již zmiňovaného malého knírače a australského honáckého psa také u plemena čau čau, stafordšírský bulteriér, west highland white teriér, německá doga, trpasličí pudl, kokršpaněl, labradorský retrívr, samojed a rhodéský ridgeback (Griffiths a Duncan, 1973; Jones et al., 1977; Cardinet a Holliday, 1979; Hill et al., 1995; Farrow a Malik 1981; Shires et al., 1983; Aman et al., 1985; Honhold a Smith, 1986; Poncelet et al., 1991; Bhalerao et al., 2002; Finningan et. al., 2007).

Lobetti (2009) ve své studii potvrdil kongenitální myotonii u čtyřměsíčního psa plemene jack russel teriér s typickými příznaky této nemoci. Dle autora do té doby nebyl zaznamenán žádný jack russel s touto nemocí. Výzkum DNA prokázal přítomnost genové mutace ClC-1. Testování rodičů psa a jeho jediného sourozence nasvědčovalo spontánní mutaci ClC-1 genu, protože postižený pes byl jediný s touto mutací ve své DNA. Majiteli byla doporučena kastrace psa, pro zamezení šíření myotonie v plemeni.

Bhalerao et al., (2002) zjišťovali prevalenci výskytu kongenitální myotonie v populaci 372 malých kníračů. V tomto průzkumu bylo 78,5 % čistých, 20,4 % přenašečů a 1,1 % byli postižení psi. Přenašeči byli identifikováni v USA, Kanadě, Dánsku, Švédsku a Austrálii, což ukazuje celosvětové rozšíření. Všichni postižení psi, měli společného předka. Autoři sestavili kombinovaný rodokmen ze 42 přenašečů a 3 ze 4 postižených psů. Z rodokmenu vyplynulo, že příčinou kongenitální myotonie u tohoto plemene je oblíbený krycí pes - společný předek a přenašeč.



Obr. č. 9.: Kombinovaný rodokmen zahrnující společného předka (šipka), 42 přenašečů (kruhy a čtverce s tečkou) a 3 myotické psy (černé čtverce a kruh) (Zdroj: Bhalerao et al., 2002)

3.4.4 Diagnostika a léčba

Diagnostika nemoci je založena na charakteristických klinických příznacích a na elektrodiagnostických nálezech (abnormality elektromyografie). Svalová biopsie by měla projevit mírné a nespecifické změny ve svalech. Vyšetření obecně přináší nevýrazné výsledky s tím, že sérová aktivita kreatinkinázy zůstává nízká (Vite, 2002).

Charakteristickým nálezem na EMG jsou neobvyklé vysokofrekvenční výboje, které střídavě stoupají a klesají a poté zanikají. Pro svůj zvuk jsou tyto výboje často označovány jako „střemhlavé bombardéry“ kvůli jejich stoupající a klesající povaze. Jiní tento zvuk přirovnávají k motocyklovému motoru (Dewey, 2005).

Pouze u plemene malý knírač a australský honácký pes lze potvrdit diagnózu použitím DNA testu, pomocí kterého lze také určit přenašeče nemoci a tím omezit šíření mutace (Bhalerao et al., 2002; Finnigan et al., 2007).

Tuto nemoc vyléčit nelze, ale existují určité důkazy o tom, že použití látek stabilizujících membránu může být užitečné pro zmírnění klinických příznaků u myotonických psů (Farrow a Malik 1981; Amann et al., 1985; Vite, 2002). Farrow a Malik

(1981) provedli studii za účelem posouzení účinnosti těchto látek, chinidinu, prokainamidu a fenytoinu. Ukázalo se, že všechny tři léky byly přínosné při léčbě myotonie, ale použití prokainamidu bylo nejefektivnější.

Většina psů s kongenitální myotonií není těžce postižena. Prognóza u těchto psů je většinou příznivá (Dewey, 2005). Příznaky se mohou s věkem zhoršovat nebo zůstat po celou dobu stabilní (Vite, 2002).

3.5 Neuronální ceroidní lipofuscinózy

Neuronální ceroidní lipofucinózy (NCL) jsou skupinou heterogenních neurodegenerativních onemocnění charakteristické shromažďováním lipopigmentu (ceroidu-lipofuscinu) v lysozomech neuronů CNS a jiných tkáních jako je např. sítnice. (Jalanko a Braulke, 2009; Haltia a Goebel, 2013).

Kromě několika plemen psů a jejich kříženců se tato vzácná nemoc vyskytuje i u jiných zvířat, např. u koček, skotu, koní, ovcí, koz a myší, ale i u lidí (Jasty et al., 1984; Fiske a Storts. 1988; Weissenböck a Rössel, 1997; Url et al., 2001; Gao et al., 2002; Hafner et al., 2005; Frugier et al., 2008; Chalkley et al., 2014; Bouchelion et al., 2014). U člověka je tato nemoc způsobená mutací v jednom z nejméně 13 genů, u psů bylo doposud zjištěno pouze 8 ortologních genů (Awano et al., 2006a; Awano et al., 2006b; Farias et al., 2011; Katz et al., 2011; Mole and Cotman, 2015; Gilliam et al., 2015; Faller et al., 2016; Hirz et al., 2017; Kolicheski et al., 2017).

3.5.1 Klinické příznaky

Věk nástupu, rychlost a průběh progrese neurologických příznaků u psích NCL se liší dle specifické formy onemocnění a druhu kauzativní mutace (Katz et al., 2017). Jsou zaznamenány případy, kdy se první příznaky objevují již v několika měsících věku psa, ale také například okolo 7 let (Sanders et al., 2010; Farias et al., 2011; Katz et al., 2011; Ashwini et al., 2016).

Mezi nejčastější příznaky patří změna chování v podobě úzkosti, změny osobnosti včetně vývoje agresivního a kompulzivního chování, pokles kognitivních funkcí zahrnující i ztrátu odezvy na dříve naučené povely. Dalšími příznaky bývá zvýšená citlivost na hlasité zvuky, dezorientace, ataxie, třes, snížení přijmu potravy, záchvaty a zhoršené vidění často vedoucí ke slepotě (Guo et al., 2014a; Gilliam et al., 2015; Ashwini et al., 2016; Faller et al.,

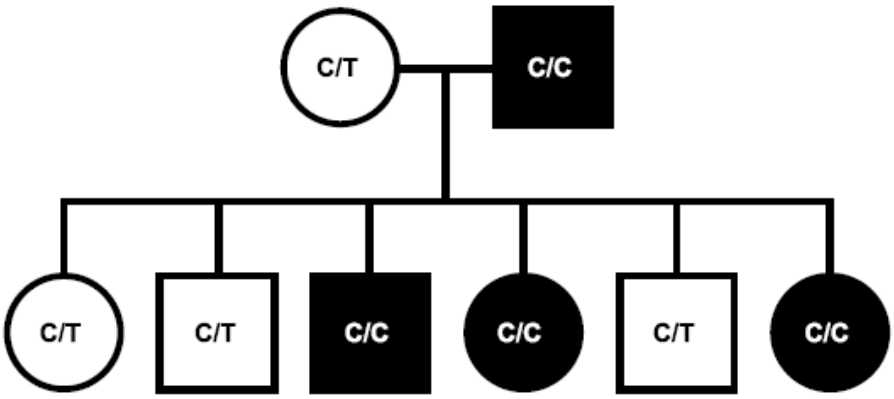
2016; Hirz et al., 2017; Katz et al., 2017; Kolicheski et al., 2017). Ne všechy formy psí NCL obsahují všechny tyto příznaky a některé z těchto uvedených příznaků mohou být během progrese onemocnění přechodné. Například u některých forem NCL mohou být psi v raných stádiích agresivní, avšak agresivita s postupujícím onemocněním ustupuje. Ve všech případech se neurologické příznaky postupně zhoršují a téměř vždy vedou k eutanázii zvířete (Katz et al., 2017).

3.5.2 Genetická podstata

Tato nemoc byla objevena u mnoha plemen psů, avšak mezi vědci zabývající se touto skupinou poruch existuje obecná dohoda dle které posuzují jaká nemoc patří do skupiny NCL. Dle této dohody do skupiny NCL onemocnění patří pouze ty, které jsou spojené s mutacemi v jednom ze známých lidských NCL genů (Mole a Cotman, 2015). Vše ostaní bývá označováno jako potencionální či putativní, alespoň do té doby dokud není objasněn genetický původ nemoci, který by NCL potvrdil či vyvrátil (Katz et al., 2017).

U doposud všech geneticky objasněných psích NCL se autoři studií shodují na autosomálně recesivní dědičnosti mutací (Guo et al., 2014a; Guo et al., 2014b; Karli et al., 2014; Gilliam et al., 2015; Faller et al., 2016; Kolicheski et al., 2016; Hirz et al., 2017; Kolicheski et al., 2017). Pro účely této práce jsou uvedeny jen 3 příklady genetického založení potvrzených případů NCL, ostatní je shrnutu v přehledu (Tab. č.1).

Katz et al. 2005 objeveli příčinnou mutaci v genu CLN8 u plemene anglický setr desetiletí poté, co byla tato choroba prvně zaznamenána u tohoto plemene. Při sekvenční analýze DNA příbuzných anglických setrů odhalili tranzici T na C v genu CLN8 (c.491T>C) u postižených psů, který předpovídá missense mutaci p.L164P. Pyrosekvenční test poté potvrdil u NCL postižených psů genotyp C/C, zatímco jejich rodiče a sourozenci byly heterozygoti C/T. To odpovídá autosomálně recesivnímu způsobu dědičnosti.

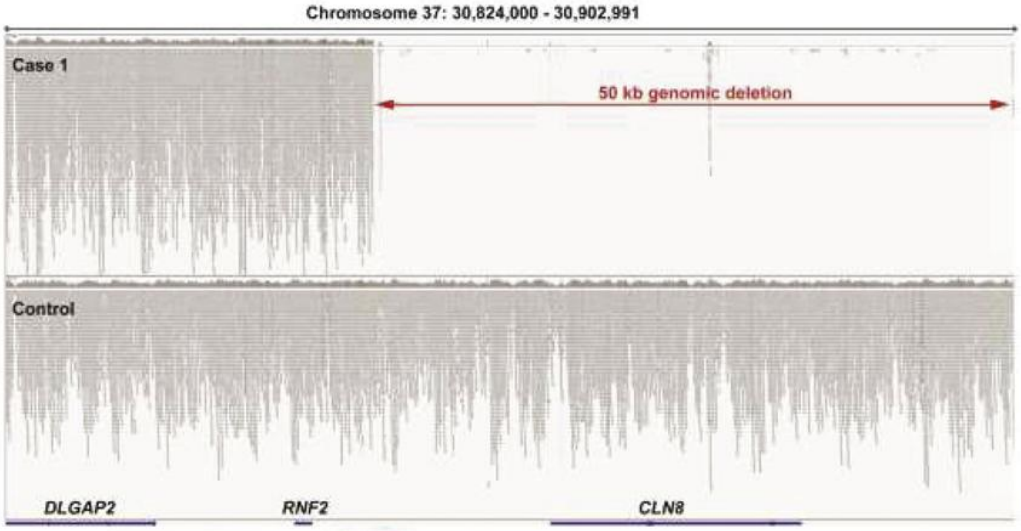


Obr. č. 10.: Rodokmen zkoumaných anglických setrů zobrazující dědičnost fenotypu NCL a dvou alel CLN8; černé obrazce zobrazují NCL postižené psy a otevřené klinicky zdravé jedince (Zdroj: Katz et al., 2005)

Ashwini et al. (2016) testovali 4 NCL postižené čivavy za účelem zjištění genetické podstaty nemoci u tohoto plemene. Všichni psi měli homozygotní konstituci v deleci na c.843delT v genu MFSD8 (MFSD8:c.843delT). Zároveň tato mutace nebyla nalezena u žádneho ze zdravých kontrolních psů či u psů trpící jinou nemocí. Mutace MFSD8:c.843delT již v minulosti byla nalezena u čivav, ale také u čínského chocholatého psa (Guo et al., 2014; Faller et al., 2016). Ashwini et al. (2016) se domnívají, že by za stejnou mutaci v obou plemenech mohlo být křížení plemen v minulosti.

Jako příčina NCL byla u border kolie objevena nonsense mutace na chromozomu 22 genu CLN5. Jde o jednobodovou substituci (c.619C>T), ta vede k vytvoření předčasného stop kodon v pozici 206 CLN5 proteinu. Toto célé vede ke zkrácení výsledného proteinu o 144 aminokyselin, čímž je ovlivněna funkce proteinu (Melville et al., 2005).

Hirz et al. (2017) se zabývali genetickou příčinou NCL u dvou jedinců alpského jezevčíkovitého brakýře s klinickými příznaky NCL. Zkoumaní psi (fena a pes) měli stejného otce a jejich matky byly ze stejného vrhu. U obou postižených psů byla při podrobném zkoumání nalezena homozygotní delece na chromozomu 37 o velikosti 49,914 bp. Tato genomová delece zahrnovala celý gen CLN8. Při testování matky a sourozence postiženého psa byla zjištěna tato mutace v heterozygotním stavu, což potvrdilo autosomálně recesivní způsob dědičnosti mutace NCL v této rodině.



Obr. č. 11.: Screenshot z programu Integrative Genomics Viewer; Celogenomové sekvenování postiženého psa (Case 1) a normálního kontrolního psa (Control) ukazující přítomnost homozygotní delece o velikosti 50 kb na psím chromozomu 37 (červená šipka). Odstraněný segment obsahuje celý gen CLN8 (Zdroj: Hirz et al., 2017)

Tab. č. 1.: Přehled mutací spojených s NCL u psů

Choroba	Gen	Mutace	Aminokyselinové sekvence	Postižené plemeno
CLN1	PPT1	PPT1:c.736_737insC	p.F246Lfs*29	Jezevčík
CLN1	PPT1	PPT1:c.124 + 1G > A	Varianta sestřihu	Cane corso
CLN2	TPP1	TPP1:c.325delC	p.A108Pfs*6	Jezevčík
CLN5	CLN5	CLN5:c.619C > T	p.Q207X	Border kolie, Australský honácký pes
CLN5	CLN5	CLN5:c.934_935delAG	CLN5:p.E312Vfs*6	Zlatý retrívr
CLN6	CLN6	CLN6:c.829T > C	p.W277R	Australský ovčák
CLN7	MFSD8	MFSD8:c.843delT	p.F282Lfs*13	Čínský chocholatý pes, Čivava
CLN8	CLN8	CLN8:c.491T > C	p.L164P	Anglický setr
CLN8	CLN8	CLN8:c.585G > A	p.W195X	Australský ovčák
CLN8	CLN8	CLN8:g.30852988_30902901del	Absence CLN8	Alpský jezevčíkovitý brakýř
CLN10	CTSD	CTSD:c.597G > A	p.M199I	Americký buldog
CLN12	ATP13A2	ATP13A2:c.1623delG	p.P541fs*56	Tibetský teriér

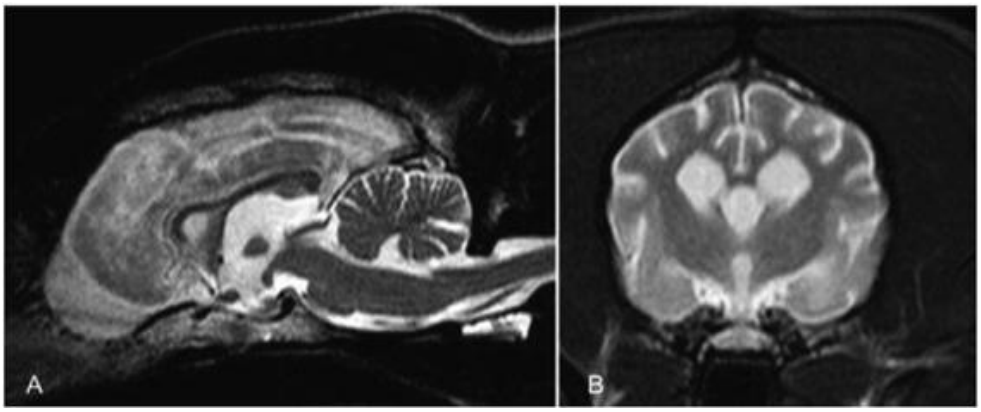
(Zdroje: Katz et al., 2005; Melville et al., 2005; Awano et al., 2006; Awano et al., 2006b; Sanders et al., 2010; Farias et al., 2011; Katz et al., 2011; Guo et al., 2014a; Guo et al., 2014b; Gilliam et al., 2015; Faller et al., 2016; Kolicheski et al., 2016; Hirz et al., 2017; Kolicheski et al., 2017)

3.5.3 Výskyt

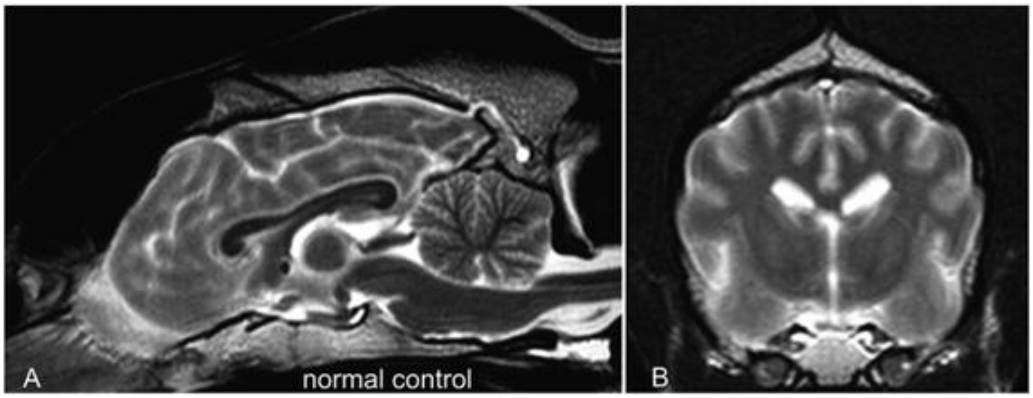
Kromě plemen uvedených v tabulce č.1, u kterých byla objevena příčinná mutace NCL, jsou zaznamenány případy výskytu nemocí u plemen, u kterých doposud nebyla identifikována genetická příčina, tudíž jsou považovány za domnělé případy neuronální ceroidní lipofuscinózy. Mezi tato plemena patří například kokršpaněl, dalmatin, labradorský retrívr, dlouhosrstý jezevčík, drsnosrstý jezevčík, saluki, miniaturní knírač, polský ovčák nížinný, velký pudl (Cummings a De Lahunta, 1977; Vandevelde a Fatzer, 1980; Appleby et al., 1982; Goebel a Dahme, 1985; Jolly et al., 1994; Cantile et al., 1996; Jolly et al., 1997; Rossmeisl et al., 2003; Narfström et al., 2007).

3.5.4 Diagnostika a léčba

Pro správnou diagnostiku NCL je nutné splění kritérií, mezi které patří důkaz dědičnosti, progresivní neurologické dysfunce v rámci spektra výše popsaných klinických příznaků a akumulace autofluorescenčního materiálu alespoň v neuronálních tkáních. Pro NCL je také charakteristická difúzní atrofie mozku, která lze potvrdit pomocí magnetické rezonance (Katz et al., 2017). Avšak definitivní diagnózu NCL lze potvrdit DNA testem při prokázání, že dané onemocnění je výsledkem mutace v jednom ze známých lidských genů NCL (Mole a Cotman, 2015).



Obr. č. 12.: Snímek magnetické rezonance mozku NCL postiženého psa; (A) sagitální a (B) transverzální řez T2 vážené obrazy: Generalizovaná difúzní atrofie mozku s dilatací mozkových komor, ztenčení mezilehlé hmoty talamu a rozšíření cerebrálních a cerebelárních rýh (Zdroj: Hirz et al., 2017)



Obr. č. 13.: Snímek magnetické rezonance mozku kontrolního psa ve věku odpovídající psovi na obr. č. 12; (A) sagitální a (B) příčné T2 vážené obrazy normálního psího mozku (Zdroj: Hirz et al., 2017)

Léčba pro tuto nemoc prozatím neexistuje a zdůvodů progrese klických příznaků volí majitelé eutenázii (Guo et al., 2014b; Gilliam et al., 2015; Faller et al., 2016; Hirz et al., 2017; Kolicheski et al., 2017).

4 Závěr

V této bakalářské práci jsem shrnula literární poznatky o pěti vybraných geneticky podmíněných onemocněních nervové soustavy u psů. Na základě prostudovaných publikací jsem došla k závěru, že tyto nemoci jsou prozatím neléčitelné. V některých případech je možná pouze léčba za účelem zmírnění klinických příznaků. Jediná existující prevence před výskytem těchto onemocnění je důsledné vyřazování postižených jedinců z chovu a řízení reprodukce tak, aby se jejich výskyt v populaci minimalizoval, případně zcela eliminoval. Vlivem zvyšující se dostupnosti genetických vyšetření umožňujících včas identifikovat postižené jedince i přenašeče je šance na ozdravení plemen díky snížení výskytu mutovaných alel v populaci.

V současnosti stále probíhají studie za účelem pochopení principů vzniku a rozvoje těchto onemocnění, jsou vyvíjeny přesnější diagnostické postupy a testovány nové způsoby léčby. Výsledky těchto studií umožní chovatelům postupně snižovat výskyt dědičně založených chorob nervové soustavy u psů a pomohou majitelům zlepšit průběh života již postižených jedinců. S ohledem na podobnost mezi nemocemi psími a lidskými, mohou být psi používáni jako ukázkový model pro studium analogických onemocnění u člověka, což přináší cenné informace do oblasti humánní medicíny.

5 Seznam použité literatury

Agler, C., Nielsen, D. M., Urkasemsin, G., Singleton, A., Tonomura, N., Sigurdsson, S., Tang, R., Linder, K., Arepalli, S., Hernandez, D., Lindblad-Toh, K., Van de Leemput, J., Motsinger-Reif, A., O'Brien, D. P., Bell, J., Harris, T., Steinberg, S., Olby, N. J. 2014. Canine hereditary ataxia in old english sheepdogs and gordon setters is associated with a defect in the autophagy gene encoding RAB24. PLoS genetics, 10(2), e1003991.

Amann, J. F., Tomlinson, J., Hankison, J. K. 1985. Myotonia in a chow chow. Journal of the American Veterinary Medical Association, 187(4), 415-417.

Appleby, E. C., Longstaffe, J. A., Bell, F. R. 1982. Ceroid-lipofuscinosis in two Saluki dogs. Journal of comparative pathology, 92(3), 375-380.

Ashwini, A., D'Angelo, A., Yamato, O., Giordano, C., Cagnotti, G., Harcourt-Brown, T., Mhlanga-Mutangadura, T., Guo, J., Johnson, G. S., Katz, M. L. 2016. Neuronal ceroid lipofuscinosis associated with an MFSD8 mutation in Chihuahuas. Molecular genetics and metabolism, 118(4), 326-332.

Averill Jr, D. R. (1973). In: Coates, J. R., Wininger, F. A. 2010. Canine degenerative myelopathy. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 40(5), 929-950.

Awano, T., Katz, M. L., O'Brien, D. P., Sohar, I., Lobel, P., Coates, J. R., Khan, S., Johnson, G. C., Giger, U., Johnson, G. S. 2006a. A frame shift mutation in canine TPP1 (the ortholog of human CLN2) in a juvenile Dachshund with neuronal ceroid lipofuscinosis. Molecular genetics and metabolism, 89(3), 254-260.

Awano, T., Katz, M. L., O'Brien, D. P., Taylor, J. F., Evans, J., Khan, S., Sochar, I., Lobel, P., Johnson, G. S. 2006b. A mutation in the cathepsin D gene (CTSD) in American Bulldogs with neuronal ceroid lipofuscinosis. Molecular genetics and metabolism, 87(4), 341-348.

Awano, T., Johnson, G. S., Wade, C. M., Katz, M. L., Johnson, G. C., Taylor, J. F., Perloski, M., Biagi, T., Baranowska, I., Long, S., MArch, P. A., Olby, N. J., Shelton, G. D., Khan, S.,

O'Brien D. P., Lindblad- Toh, K., Coates, J. R. 2009. Genome-wide association analysis reveals a SOD1 mutation in canine degenerative myelopathy that resembles amyotrophic lateral sclerosis. Proceedings of the National Academy of Sciences, 106(8), 2794-2799

Barchi, R. L. 2001. The pathophysiology of excitation in skeletal muscle. Disorders of voluntary muscle, 7.

Beck, C. L., Fahlke, C., George, A. L. 1996. Molecular basis for decreased muscle chloride conductance in the myotonic goat. Proceedings of the National Academy of Sciences, 93(20), 11248-11252.

Berry, M. L., Blas-Machado, U. 2003. Cerebellar abiotrophy in a miniature schnauzer. The Canadian Veterinary Journal, 44(8), 657.

Bhalerao, D. P., Rajpurohit, Y., Vite, C. H., Giger, U. 2002. Detection of a genetic mutation for myotonia congenita among Miniature Schnauzers and identification of a common carrier ancestor. American journal of veterinary research, 63(10), 1443-1447.

Bildfell, R. J., Mitchell, S. K., de Lahunta, A. 1995. Cerebellar cortical degeneration in a Labrador retriever. The Canadian Veterinary Journal, 36(9), 570.

Bouchelion, A., Zhang, Z., Li, Y., Qian, H., Mukherjee, A. B. 2014. Mice homozygous for c. 451C> T mutation in Cln1 gene recapitulate INCL phenotype. Annals of clinical and translational neurology, 1(12), 1006-1023.

Braund, K. G., Vandevelde, M. 1978. German Shepherd dog myelopathy--a morphologic and morphometric study. American journal of veterinary research, 39(8), 1309-1315.

Broeckx, B. J., Coopman, F., Verhoeven, G. E., Van Haeringen, W., van de Goor, L., Bosmans, T., Gielen, I., Saunders, J. H., Soetaert, S. S., Van Bree, H., Van Neste, C., Van Nieuwerburhg, F., Van Ryssen, B., Verelst, E., Van Steendam, K., Deforce, D. 2013. The prevalence of nine genetic disorders in a dog population from Belgium, the Netherlands and Germany. PloS one, 8(9), e74811.

Cantile, C., Buonaccorsi, A., Pepe, V., Arispici, M. 1996. Juvenile neuronal ceroid-lipofuscinosis (Batten's Disease) in a poodle dog. Progress in veterinary neurology (USA), 7, 82-87.

Cantile, C., Salvadori, C., Modenato, M., Arispici, M., & Fatzer, R. 2002. Cerebellar granuloprival degeneration in an Italian hound. Transboundary and Emerging Diseases, 49(10), 523-525.

Cardinet, G. H., Holliday, T. A. 1979. Neuromuscular diseases of domestic animals: a summary of muscle biopsies from 159 cases. Annals of the New York Academy of Sciences, 317(1), 290-313.

Coates, J. R., March, P. A., Oglesbee, M., Ruaux, C. G., Olby, N. J., Berghaus, R. D., O'Brien, D. P., Keating, J. H., Johnson, G. S., Williams, D. A. 2007. Clinical characterization of a familial degenerative myelopathy in Pembroke Welsh Corgi dogs. Journal of veterinary internal medicine, 21(6), 1323-1331.

Coates, J. R., Wininger, F. A. 2010. Canine degenerative myelopathy. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 40(5), 929-950.

Cummings, J. F., De Lahunta, A. 1977. An adult case of canine neuronal ceroid-lipofuscinosis. Acta neuropathologica, 39(1), 43-51.

Cummings, J. F., De Lahunta, A. 1988. A study of cerebellar and cerebral cortical degeneration in miniature poodle pups with emphasis on the ultrastructure of Purkinje cell changes. Acta neuropathologica, 75(3), 261-271.

De Lahunta, A., Fenner, W. R., Indrieri, R. J., Mellick, P. W., Gardner, S., Bell, J. S. 1980. Hereditary cerebellar cortical abiotrophy in the Gordon Setter. Journal of the American Veterinary Medical Association, 177(6), 538-541.

De Lahunta, A. 1990. Abiotrophy in domestic animals: a review. Canadian Journal of Veterinary Research, 54(1), 65.

Dewey, C. W. 2005. Disorders of the Pheripheral Nervous System. Dewey, CW: A practical Guide to Canine and Feline Neurology, (397-401).

Faller, K. M., Bras, J., Sharpe, S. J., Anderson, G. W., Darwent, L., Kun-Rodrigues, C., Alroy, J., Penderis, J., Mole, S. E., Gutierrez-Quintana, R., Guerreiro, R. J. 2016. The Chihuahua dog: A new animal model for neuronal ceroid lipofuscinosis CLN7 disease?. Journal of neuroscience research, 94(4), 339-347.

Farias, F. H., Zeng, R., Johnson, G. S., Wininger, F. A., Taylor, J. F., Schnabel, R. D., Schnabel, R. D., McKay, S. D., Sanders, D. N., Lohi, H., Seppälä, E. H., Wade, C. M. Lindblad-Toh, K., O'Brien, D. P., Katz, M. L. 2011. A truncating mutation in ATP13A2 is responsible for adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis in Tibetan terriers. Neurobiology of disease, 42(3), 468-474.

Farrow, B. R. H., Malik, R. 1981. Hereditary myotonia in the Chow Chow. Journal of Small Animal Practice, 22(7), 451-465.

Fenn, J., Boursnell, M., Hitti, R. J., Jenkins, C. A., Terry, R. L., Priestnall, S. L., Kenny, P. J., Mellersh, C. S., Forman, O. P. 2016. Genome sequencing reveals a splice donor site mutation in the SNX14 gene associated with a novel cerebellar cortical degeneration in the Hungarian Vizsla dog breed. BMC genetics, 17(1), 123.

Ferguson, S. M., Brasnjo, G., Hayashi, M., Wölfel, M., Collesi, C., Giovedi, S., Raimondi, A., Gong, L. W., Ariel, P., Paradise, S., O'toole, E., Flavell, R., Cremona, O., Miesenöck, G., Ryan, T. A., De Camilli, P. 2007. A selective activity-dependent requirement for dynamin 1 in synaptic vesicle endocytosis. Science, 316(5824), 570-574.

Finnigan, D. F., Hanna, W. J., Poma, R., Bendall, A. J. 2007. A novel mutation of the CLCN1 gene associated with myotonia hereditaria in an Australian cattle dog. Journal of veterinary internal medicine, 21(3), 458-463.

Fiske, R. A., Storts, R. W. 1988. Neuronal ceroid-lipofuscinosis in Nubian goats. Veterinary pathology, 25(2), 171-173.

Forman, O. P., De Risio, L., Stewart, J., Mellersh, C. S., Beltran, E. 2012. Genome-wide mRNA sequencing of a single canine cerebellar cortical degeneration case leads to the identification of a disease associated SPTBN2 mutation. BMC genetics, 13(1), 55.

Frugier, T., Mitchell, N. L., Tammen, I., Houweling, P. J., Arthur, D. G., Kay, G. W., Van Diggelen, O. P., Jolly, R. D., Palmer, D. N. 2008. A new large animal model of CLN5 neuronal ceroid lipofuscinosis in Borderdale sheep is caused by a nucleotide substitution at a consensus splice site (c. 571+ 1G>>> A) leading to excision of exon 3. Neurobiology of disease, 29(2), 306-315.

Furrow, E., Minor, K. M., Taylor, S. M., Mickelson, J. R., Patterson, E. E. 2013. Relationship between dynamin 1 mutation status and characteristics of recurrent episodes of exercise-induced collapse in Labrador Retrievers. Journal of the American Veterinary Medical Association, 242(6), 786-791.

Gandini, G., Botteron, C., Brini, E., Fatzer, R., Diana, A., Jaggy, A. 2005. Cerebellar cortical degeneration in three English bulldogs: clinical and neuropathological findings. Journal of small animal practice, 46(6), 291-294.

Gao, H., Boustany, R. M. N., Espinola, J. A., Cotman, S. L., Srinidhi, L., Antonellis, K. A., Gillis, T., Qin, X., Liu, S., Donahue, L. R., Bronson, R. T., Faust, J. R. Stout, D., Haines, J. L., Lerner, T. J., MAcDonald, M. E. 2002. Mutations in a novel CLN6-encoded transmembrane protein cause variant neuronal ceroid lipofuscinosis in man and mouse. The American Journal of Human Genetics, 70(2), 324-335.

Goebel, H. H., Dahme, E. 1985. Retinal ultrastructure of neuronal ceroid-lipofuscinosis in the Dalmatian dog. Acta neuropathologica, 68(3), 224-229.

Gilliam, D., Kolicheski, A., Johnson, G. S., Mhlanga-Mutangadura, T., Taylor, J. F., Schnabel, R. D., Katz, M. L. 2015. Golden Retriever dogs with neuronal ceroid lipofuscinosis have a two-base-pair deletion and frameshift in CLN5. Molecular genetics and metabolism, 115(2), 101-109.

Gracis, M., Keith, D., Vite, C. H. 2000. Dental and craniofacial findings in eight miniature schnauzer dogs affected by myotonia congenita: Preliminary results. Journal of veterinary dentistry, 17(3), 119-127.

Griffiths, I. R., Duncan, I. D. 1973. Myotonia in the dog: a report of four cases. The Veterinary record, 93(7), 184.

Griffiths, I. R., Duncan, I. D. 1975. Chronic degenerative radiculomyelopathy in the dog. Journal of Small Animal Practice, 16(1-12), 461-471.

Guo, J., Johnson, G. S., Brown, H. A., Provencher, M. L., da Costa, R. C., Mhlanga-Mutangadura, T., Taylor, J. F., Schnabel, R. D., O'Brien, D. P., Katz, M. L. 2014a. A CLN8 nonsense mutation in the whole genome sequence of a mixed breed dog with neuronal ceroid lipofuscinosis and Australian Shepherd ancestry. Molecular genetics and metabolism, 112(4), 302-309.

Guo, J., O'Brien, D. P., Mhlanga-Mutangadura, T., Olby, N. J., Taylor, J. F., Schnabel, R. D., Katz, M. L., Johnson, G. S. 2014b. A rare homozygous MFSD8 single-base-pair deletion and frameshift in the whole genome sequence of a Chinese Crested dog with neuronal ceroid lipofuscinosis. BMC veterinary research, 10(1), 960.

Hafner, S., Flynn, S., Harmon, B. G., Hill, J. E. 2005. Neuronal ceroid-lipofuscinosis in a Holstein steer. Journal of veterinary diagnostic investigation, 17(2), 194-197.

Haltia, M., Goebel, H. H. 2013. The neuronal ceroid-lipofuscinoses: a historical introduction. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 1832(11), 1795-1800.

Hill, S. L., Shelton, G. D., Lenehan, T. M. 1995. Myotonia in a cocker spaniel. Journal of the American Animal Hospital Association, 31(6), 506-509.

Hirz, M., Drögemüller, M., Schänzer, A., Jagannathan, V., Dietschi, E., Goebel, H. H., Hecht, W., Laubner, S., Schmidt, M. J., Steffen, F., Hilbe, M., Köhler, K., Drögemüller, C., Herden,

C. 2017. Neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL) is caused by the entire deletion of CLN8 in the Alpenländische Dachsbracke dog. Molecular genetics and metabolism, 120(3), 269-277.

Hoffman, E. P. 1995. Voltage-gated ion channelopathies: inherited disorders caused by abnormal sodium, chloride, and calcium regulation in skeletal muscle. Annual review of medicine, 46, 431.

Hoffman, E. P., Lehmann-Horn, F., Rädel, R. 1995. Overexcited or inactive: ion channels in muscle disease. Cell, 80(5), 681-686.

Honhold, N., Smith, D. A. 1986. Myotonia in the great dane. The Veterinary record, 119(7), 162.

Huska, J., Gaitero, L., Snyman, H. N., Foster, R. A., Pumarola, M., Rodenas, S. 2013. Cerebellar granuloprival degeneration in an Australian kelpie and a Labrador retriever dog. The Canadian Veterinary Journal, 54(1), 55.

Chalkley, M. D., Armien, A. G., Gilliam, D. H., Johnson, G. S., Zeng, R., Wünschmann, A., Kovi, R. C., Katz, M. L. 2014. Characterization of neuronal ceroid-lipofuscinosis in 3 cats. Veterinary pathology, 51(4), 796-804.

Chieffo, C., Stalis, I. H., Winkle, T. J., Haskins, M. E., Patterson, D. F. 1994. Cerebellar Purkinje's cell degeneration and coat color dilution in a family of Rhodesian Ridgeback dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine, 8(2), 112-116.

Jalanko, A., Braulke, T. 2009. Neuronal ceroid lipofuscinoses. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research, 1793(4), 697-709.

Jasty, V., Kowalski, R. L., Fonseca, E. H., Porter, M. C., Clemens, G. R., Bare, J. J., Hartnagel, R. E. 1984. An unusual case of generalized ceroid-lipofuscinosis in a cynomolgus monkey. Veterinary pathology, 21(1), 46-50.

Johnston, P. E. J., Barrie, J. A., McCulloch, M. C., Anderson, T. J., Griffiths, I. R. 2000. Central nervous system pathology in 25 dogs with chronic degenerative radiculomyelopathy. Veterinary Record, 146(22), 629-633.

Jokinen, T. S., Rusbridge, C., Steffen, F., Viitmaa, R., Syrjä, P., De Lahunta, A., Snellman, M., Cizinauskas, S. 2007. Cerebellar cortical abiotrophy in Lagotto Romagnolo dogs. Journal of Small Animal Practice, 48(8), 470-473.

Jolly, R. D., Hartley, W. J., Jones, B. R., Johnstone, A. C., Palmer, A. C., Blakemore, W. F. 1994. Generalised ceroid-lipofuscinosis and brown bowel syndrome in Cocker spaniel dogs. New Zealand veterinary journal, 42(6), 236-239.

Jolly, R. D., Sutton, R. H., Smith, R. I. E., Palmer, D. N. 1997. Ceroid-lipofuscinosis in miniature Schnauzer dogs. Australian veterinary journal, 75(1), 67-67.

Jones, B. R., Anderson, L. J., Barnes, G. R. G., Johnstone, A. C., Juby, W. D. 1977). Myotonia in related Chow Chow dogs. New Zealand veterinary journal, 25(8), 217-220.

Karli, P., Karol, A., Oevermann, A., Drögemüller, C., Gorgas, D., Henke, D. 2014. Die neuronale Ceroid-Lipofuszinose beim Hund: Eine Übersicht. Schweizer Archiv für Tierheilkunde, 156(9), 417-423.

Kathmann, I., Cizinauskas, S., Doherr, M. G., Steffen, F., Jaggy, A. 2006. Daily controlled physiotherapy increases survival time in dogs with suspected degenerative myelopathy. Journal of veterinary internal medicine, 20(4), 927-932.

Katz, M. L., Khan, S., Awano, T., Shahid, S. A., Siakotos, A. N., Johnson, G. S. 2005. A mutation in the CLN8 gene in English Setter dogs with neuronal ceroid-lipofuscinosis. Biochemical and Biophysical Research Communications, 327(2), 541-547.

Katz, M. L., Farias, F. H., Sanders, D. N., Zeng, R., Khan, S., Johnson, G. S., O'Brien, D. P. 2011. A missense mutation in canine CLN6 in an Australian shepherd with neuronal ceroid lipofuscinosis. Journal of biomedicine & biotechnology, 2011, 198042-198042.

Katz, M. L., Rustad, E., Robinson, G. O., Whiting, R. E., Student, J. T., Coates, J. R., Narfstrom, K. 2017. Canine neuronal ceroid lipofuscinoses: Promising models for preclinical testing of therapeutic interventions. Neurobiology of disease, 108, 277-287.

Kent, M., Glass, E., De lahunta, A. 2000. Cerebellar cortical abiotrophy in a beagle. Journal of Small Animal Practice, 41(7), 321-323.

Koch, M. C., Steinmeyer, K., Lorenz, C., Ricker, K., Wolf, F., Otto, M., Zoll, B., Lehmann-Horn, F., Grzeschik, K. H., Jentsch, T. J. 1992. The skeletal muscle chloride channel in dominant and recessive human myotonia. Science, 257(5071), 797-801.

Kolicheski, A., Johnson, G. S., O'brien, D. P., Mhlanga-Mutangadura, T., Gilliam, D., Guo, J., Anderson-Sieg, T. D., Schnabel, R. D., Taylor, J. F., Lebowitz, A., Swanson, B., Hicks, D. Niman, Z. E., Winiger, F. A., Carpentier, M. C., Katz, M. L. 2016. Australian Cattle Dogs with neuronal ceroid lipofuscinosis are homozygous for a CLN5 nonsense mutation previously identified in Border Collies. Journal of veterinary internal medicine, 30(4), 1149-1158.

Kolicheski, A., Barnes Heller, H. L., Arnold, S., Schnabel, R. D., Taylor, J. F., Knox, C. A., Mhlanga-Mutangadura, T., O'Brien, D. P., Johnson, G. S., Dreyfus, J., Katz, M. L. 2017. Homozygous PPT1 Splice Donor Mutation in a Cane Corso Dog With Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. Journal of veterinary internal medicine, 31(1), 149-157.

Kyöstilä, K., Cizinauskas, S., Seppälä, E. H., Suhonen, E., Jeserevics, J., Sukura, A., Syrjä, P., Lohi, H. 2012. A SEL1L Mutation Links a Canine Progressive Early-Onset Cerebellar Ataxia to the Endoplasmic Reticulum–Associated Protein Degradation (ERAD) Machinery. PLoS genetics, 8(6), e1002759.

Lobetti, R. G. 2009. Myotonia congenita in a Jack Russell terrier. Journal of the South African Veterinary Association, 80(2), 106-107.

Melville, S. A., Wilson, C. L., Chiang, C. S., Studdert, V. P., Lingaas, F., Wilton, A. N. 2005. A mutation in canine CLN5 causes neuronal ceroid lipofuscinosis in Border collie dogs. Genomics, 86(3), 287-294.

Minor, K. M., Patterson, E. E., Keating, M. K., Gross, S. D., Ekenstedt, K. J., Taylor, S. M., Mickelson, J. R. 2011. Presence and impact of the exercise-induced collapse associated DNM1 mutation in Labrador retrievers and other breeds. The Veterinary Journal, 189(2), 214-219.

Mole, S. E., Cotman, S. L. 2015. Genetics of the neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten disease). Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 1852(10), 2237-2241.

Moore, G. A., Dyer, K. R., Dyer, R. M., Sponenberg, D. P. 1997. Autosomal recessive myotonia congenita in sheep. Genetics Selection Evolution, 29(2), 291.

Narfström, K., Wrigstad, A., Ekesten, B., Berg, A. L. 2007. Neuronal ceroid lipofuscinosis: clinical and morphologic findings in nine affected Polish Owczarek Nizinny (PON) dogs. Veterinary ophthalmology, 10(2), 111-120.

Nibe, K., Kita, C., Morozumi, M., Awamura, Y., Tamura, S., Okuno, S., Kobayashi, T., Uchida, K. 2007. Clinicopathological features of canine neuroaxonal dystrophy and cerebellar cortical abiotrophy in Papillon and Papillon-related dogs. Journal of Veterinary Medical Science, 69(10), 1047-1052.

O'Brien, D. P., Shibuya, H., Zhou, T. 1998. In: Urkasemsin, G., Nielsen, D. M., Singleton, A., Arepalli, S., Hernandez, D., Agler, C., Olby, N. J. 2017. Genetics of Hereditary Ataxia in Scottish Terriers. Journal of Veterinary Internal Medicine.

Patterson, E. E., Minor, K. M., Tchernatynskaia, A. V., Taylor, S. M., Shelton, G. D., Ekenstedt, K. J., Mickelson, J. R. 2008. A canine DNM1 mutationishighlyassociatedwiththe syndrome ofexercise-inducedcollapse. Naturegenetics, 40(10), 1235-1239.

Perille, A. L., Baer, K., Joseph, R. J., Carrillo, J. M., Averill, D. R. 1991. Postnatal cerebellar cortical degeneration in Labrador Retriever puppies. The Canadian Veterinary Journal, 32(10), 619.

Pfahler, S., Bachmann, N., Fechler, C., Lempp, C., Baumgärtner, W., Distl, O. 2014. Degenerative myelopathy in a SOD1 compound heterozygous Bernese mountain dog. Anim. Genet, 45, 309-310.

Polizopoulou, Z., Koutinas, A., Patsikas, M., Soubasis, N. 2008. Evaluation of a proposed therapeutic protocol in 12 dogs with tentative degenerative myelopathy. Acta Veterinaria Hungarica, 56(3), 293-301.

Poncelet, L., Fontaine, J., Balligand, M. 1991. Myotonia in two aged poodles. The Veterinary record, 128(25), 599.

Rhodes, T. H., Vite, C. H., Giger, U., Patterson, D. F., Fahlke, C., George, A. L. 1999. A missense mutation in canine ClC-1 causes recessive myotonia congenita in the dog. FEBS letters, 456(1), 54-58.

Rossmeisl Jr, J. H., Duncan, R., Fox, J., Herring, E. S., Inzana, K. D. 2003. Neuronal ceroid-lipofuscinosis in a Labrador Retriever. Journal of veterinary diagnostic investigation, 15(5), 457-460.

Sanders, D. N., Farias, F. H., Johnson, G. S., Chiang, V., Cook, J. R., O'Brien, D. P., Hofmann, A. L., Lu, J., Katz, M. L. 2010. A mutation in canine PPT1 causes early onset neuronal ceroid lipofuscinosis in a Dachshund. Molecular genetics and metabolism, 100(4), 349-356.

Sandy, J. R., Slocombe, R. F., Mitten, R. W., Jedwab, D. 2002. Cerebellar abiotrophy in a family of Border Collie dogs. Veterinary pathology, 39(6), 736-738.

Sen, C., Sharma, A. K., Randhawa, C. S., Gupta, K. 2017. Cerebellar Cortical Abiotrophy in Young Labrador-Retrievers. Topics in companion animal medicine, 32(1), 20-23.

Shearman, J. R., Cook, R. W., McCowan, C., Fletcher, J. L., Taylor, R. M., Wilton, A. N. 2011. Mapping cerebellar abiotrophy in Australian Kelpies. Animal genetics, 42(6), 675-678.

Shelton, G. D., Johnson, G. C., O'Brien, D. P., Katz, M. L., Pesayco, J. P., Chang, B. J., Mizisin, A. P., Coates, J. R. 2012. Degenerative myelopathy associated with a missense mutation in the superoxide dismutase 1 (SOD1) gene progresses to peripheral neuropathy in Pembroke Welsh Corgis and Boxers. Journal of the neurological sciences, 318(1), 55-64.

Shires, P. K., Nafe, L. A., Hulse, D. A. 1983. Myotonia in a Staffordshire terrier. Journal of the American Veterinary Medical Association, 183(2), 229.

Steinberg, H. S., Winkle, T. V., Bell, J. S., De Lahunta, A. D. 2000. Cerebellar degeneration in old English sheepdogs. Journal of the America

Steinmeyer, K., Klocke, R., Ortland, C., Gronemeier, M., Jockusch, H., GrÜnder, S., Jentsch, T. J. 1991. Inactivation of muscle chloride channel by transposon insertion in myotonic mice. Nature, 354(6351), 304.

Štourač, M. 2016. Rozkošná neohrabanost může být příznakem těžkého onemocnění. Pes přítel člověka. 61 (11). 26-27.

Takanosu, M., Mori, H., Suzuki, H., Suzuki, K. 2012. Genotyping of exercise-induced collapse in Labrador retrievers using an allele-specific PCR. The Veterinary Journal, 193(1), 293-295.

Taylor, S. M. 2007. Exercise induced weakness/collapse in Labrador retrievers. In: Tilley, L. P., Smith, F. W. K., Jr. (eds.). Blackwell's Five Minute Veterinary Consult: Canine and Feline, Fourth Ed. Blackwell. USA. 458-459. ISBN: 0813817145.

Taylor, S. M., Shmon, C. L., Shelton, G. D., Patterson, E. N. E., Minor, K., Mickelson, J. R. 2008. Exercise-induced collapse of Labrador retrievers: survey results and preliminary investigation of heritability. Journal of the American Animal Hospital Association, 44(6), 295-301.

Taylor, S. M., Shmon, C. L., Adams, V. J., Mickelson, J. R., Patterson, E. N. E., Shelton, G. D. 2009. Evaluations of labrador retrievers with exercise-induced collapse, including response to a standardized strenuous exercise protocol. Journal of the American Animal Hospital Association, 45(1), 3-13.

Tiemeyer, M. J., Singer, H. S., Troncoso, J. C., Cork, L. C., Coyle, J. T., Price, D. L. 1984. Synaptic neurochemical alterations associated with neuronal degeneration in an inherited cerebellar ataxia of gordon setters. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 43(6), 580-591.

Tipold, A., Fatzer, R., Jaggy, A., Moore, P., Vandevelde, M. 2000. Presumed immune-mediated cerebellar granuloprival degeneration in the Coton de Tulear breed. Journal of neuroimmunology, 110(1), 130-133.

Toll, J., Cooper, B., Altschul, M. 1998. Congenital myotonia in 2 domestic cats. Journal of veterinary internal medicine, 12(2), 116-119.

Troncoso, J. C., Cork, L. C., Price, D. L. 1985. Canine inherited ataxia: Ultrastructural observations. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 44(2), 165-175.

Urkasemsin, G., Linder, K. E., Bell, J. S., De Lahunta, A., Olby, N. J. 2012. Mapping of Purkinje neuron loss and polyglucosan body accumulation in hereditary cerebellar degeneration in scottish terriers. Veterinary pathology, 49(5), 852-859.

Url, A., Bauder, B., Thalhammer, J., Nowotny, N., Kolodziejek, J., Herout, N., Fürst, S., Weissenböck, H. (2001). Equine neuronal ceroid lipofuscinosis. Acta neuropathologica, 101(4), 410-414.

Urkasemsin, G., Linder, K. E., Bell, J. S., De Lahunta, A., Olby, N. J. 2010. Hereditary cerebellar degeneration in scottish terriers. Journal of veterinary internal medicine, 24(3), 565-570.

Urkasemsin, G., Linder, K. E., Bell, J. S., De Lahunta, A., Olby, N. J. 2012. Mapping of Purkinje neuron loss and polyglucosan body accumulation in hereditary cerebellar degeneration in scottish terriers. Veterinary pathology, 49(5), 852-859.

Urkasemsin, G., Nielsen, D. M., Singleton, A., Arepalli, S., Hernandez, D., Agler, C., Olby, N. J. 2017. Genetics of Hereditary Ataxia in Scottish Terriers. Journal of Veterinary Internal Medicine.

Vandevelde, M., Fatzer, R. 1980. Neuronal ceroid-lipofuscinosis in older dachshunds. Veterinary pathology, 17(6), 686-692.

Van der Merwe, L. L., Lane, E. 2001. Diagnosis of cerebellar cortical degeneration in a Scottish terrier using magnetic resonance imaging. Journal of Small Animal Practice, 42(8), 409-412.

Van Tongeren, S. E., Van Vonderen, I. K., Van Nes, J. J., Van Den Ingh, T. S. 2000. Cerebellar cortical abiotrophy in two Portuguese Podenco littermates. Veterinary Quarterly, 22(3), 172-174.

Vite, C. H., Cozzi, F., Rich, M., Klide, A. K., Volk, S. W., Lombardo, R. 1998. Myotonic myopathy in a miniature Schnauzer: case report and data suggesting abnormal chloride conductance across the muscle membrane. Journal of Veterinary Internal Medicine, 12(5), 394-397.

Vite, C. H., Melniczek, J., Patterson, D., Giger, U. 1999. Brief communication. Congenital myotonic myopathy in the miniature Schnauzer: an autosomal recessive trait. Journal of Heredity, 90(5), 578-580.

Vite, C. H. 2002. Myotonia and disorders of altered muscle cell membrane excitability. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 32(1), 169-187.

Weissenböck, H., Rössel, C. 1997. Neuronal ceroid-lipofuscinosis in a domestic cat: clinical, morphological and immunohistochemical findings. Journal of comparative pathology, 117(1), 17-24.

Wininger, F. A., Zeng, R., Johnson, G. S., Katz, M. L., Johnson, G. C., Bush, W. W., Jarboe, J. M., Coates, J. R. 2011. Degenerative myelopathy in a Bernese Mountain Dog with a novel SOD1 missense mutation. Journal of veterinary internal medicine, 25(5), 1166-1170.

Zeng, R., Coates, J. R., Johnson, G. C., Hansen, L., Awano, T., Kolicheski, A., Ivansson, E., Perloski, M., Lindblad-Toh, K., O'Brien, D. P., Guo, J., Johnson, G. S. 2014. Breed distribution of SOD1 alleles previously associated with canine degenerative myelopathy. Journal of veterinary internal medicine, 28(2), 515-521.

INTERNETOVÉ ZDROJE:

EIC: Owner Information[online]. University of Saskatchewan. 1. listopadu 2016 [cit. 2017-09-05]. Dostupné z <http://www.usask.ca/vmc/small-animal/medicine/eic-owner-information.php>.

Canine Neuromuscular (EIC) [online]. The University of Minnesota Veterinary Diagnostic Laboratory 29. Června 2017 [cit. 2017-09-03]. Dostupné z <https://www.vdl.umn.edu/services-fees/canine-neuromuscular-eic>.