

RICONOSCERE E MONITORARE I SEGNI CLINICI DI INVECCHIAMENTO CEREBRALE NEL CANE: UNA METODOLOGIA PER IL VETERINARIO GENERALISTA*

RAIMONDO COLANGELI* DMV Dipl Comp ENVF, **FRANCO FASSOLA**** DMV, **TOMMASO FURLANELLO°** DMV, **SABRINA GIUSSANI°°** DMV Dipl Comp ENVF, **MARIA CRISTINA OSELLA§** DMV PhD, **GASPARE PETRANTONI§§** DMV Dipl Bioet ITST, **ELENA SEVERI#** DMV Dipl Comp ENVF, Dipl Master Med Comp Anim Affez, **CORRADO SGARBI###** DMV

*Libero professionista, Roma - **Libero professionista, Asti, Professore a contratto Facoltà di Medicina Veterinaria di Torino

°Laboratorio di Analisi "San Marco", Padova - °°Libero professionista, Busto Arsizio (Varese)

§Libero professionista, Chivasso (Torino) - §§Libero professionista, Messina - #Libero professionista, Forlimpopoli - ###Libero professionista, Torino

Riassunto

Obiettivi - In questi ultimi anni stiamo assistendo ad un notevole aumento della popolazione di "pet" anziani. Numerosi sono i fattori che hanno concorso a generare questa tendenza, e che continueranno ad alimentare il trend verso un aumento di aspettativa di vita dei cani. Pur non essendo una malattia, l'invecchiamento corrisponde ad un abbassamento delle capacità adattative di organi e sistemi, primo fra tutti il sistema nervoso centrale, dove si assiste ad una graduale disorganizzazione dei comportamenti, con conseguente comparsa di alterazioni cognitive ed emozionali, e/o peggioramento di affezioni comportamentali già esistenti. Scopo della presente indagine è progettare e collaudare una metodologia per il veterinario generalista, che consenta l'identificazione ed il monitoraggio di cani affetti da invecchiamento cerebrale "sintomatologico", che presentano, cioè, segni clinici indicativi di un processo non fisiologico.

Materiali e metodi - È stata condotta una metanalisi dei criteri diagnostici, dei formulari di intervista al proprietario e delle griglie di valutazione, pubblicati dalle varie scuole comportamentali. Si è anche sviluppato un protocollo di analisi ematologiche, ematochimiche ed ormonali, per la diagnosi differenziale con malattie organiche corredate da segni comportamentali sovrapponibili a quelli dell'invecchiamento cerebrale "sintomatologico".

Risultati - L'indagine ha consentito di stabilire le condizioni necessarie e sufficienti affinché un cane possa essere definito affetto da invecchiamento cerebrale sintomatologico. È stata elaborata una scheda di valutazione, organizzata in cinque categorie comportamentali, da somministrare al proprietario in forma di questionario, al fine di determinare l'entità del disturbo comportamentale (tramite un punteggio espresso in termini di frequenza) e di monitorarne l'evoluzione nel tempo.

Conclusioni - La metodologia sviluppata - fino ad oggi collaudata su 45 cani anziani di proprietà - si è rivelata uno strumento valido, seppure perfezionabile, per la determinazione, la valutazione ed il monitoraggio dell'invecchiamento cerebrale "sintomatologico". Ne viene proposta l'adozione nella routine ambulatoriale del veterinario generalista, come pratica specialistica di base nel settore della psicogeriatrica.

Summary

Objects - The population of senior pets has recently increased, and the several factors that made it possible will move the trend towards a lengthening of dogs' life expectancy. Even though ageing itself is not a disease, it is associated with a gradual decrease of the adaptive capacity of organs and body systems, first of all the central nervous system. This results in a sort of behaviour disorganization and the emergence of cognitive and emotional changes. A worsening of pre-existing behaviour changes can also occur. The aim of the present paper is to plan and test a method for allowing the general practitioner to detect and monitor canine cognitive dysfunction and related behaviour signs.

Materials and methods - A metanalysis of diagnostic criteria, evaluation forms and screening checklists published so far by the various behaviour schools has been performed. A panel of laboratory tests has been devised for assisting the vet in the differential diagnosis with organic diseases mimicking age-related behaviour signs.

Results - The present study allowed to establish the necessary and sufficient conditions for diagnosing age-related behaviour signs in dogs. It also led to the drawing up of a five-category behaviour evaluation form. Such a questionnaire-based form through which interview the owner is aimed at detecting the severity of the behaviour disease and monitoring its progression.

Conclusion - The present method has been tested on 45 owned dogs and proved to be a valuable, though perfectible tool for detecting, evaluating and monitoring age-related behaviour signs in the dog. We advise it to be introduced in the routine practice of general practitioners for approaching the emerging field of canine psychogeriatrics.

* Parte di questo lavoro è stato presentato al Cinquantesimo Congresso Nazionale SCIVAC, Rimini, maggio 2005 (Colangeli R, Fassola F, Furlanello T, et al: Riconoscere e monitorare i segni clinici di invecchiamento cerebrale nel cane: una metodologia per il veterinario generalista. Atti del 50^{mo} Congresso Nazionale SCIVAC: p.364).

INTRODUZIONE

I ragguardevoli miglioramenti della qualità di vita dell'animale da compagnia - che affondano le proprie radici sia nell'arricchimento delle relazioni sociali con l'uomo, sia nei recenti avanzamenti in settori come la medicina e l'alimentazione¹ - hanno generato una consistente popolazione di cani e di gatti, che, fino a qualche anno fa, era una sorta di "eccezione": gli anziani, o "senior pet", come usano chiamarli gli anglosassoni. Da stime calcolate negli Stati Uniti, otto anni fa la popolazione di animali anziani ammontava al 40% di tutti i cani e gatti presenti sul territorio². La percentuale, secondo le medesime stime, è già aumentata ed è destinata a crescere ancora. Da uno studio condotto presso la Clinica veterinaria dell'Università di Monaco emerge che la percentuale di cani con più di 8 anni è aumentata dal 40% del 1983 al 50% del 1995³. In una recente indagine italiana, il 78% dei 541 veterinari intervistati afferma che i cani con più di 7 anni rappresentano una percentuale consistente (tra il 25% ed il 50%) di tutti i cani visitati in un anno⁴. Tale aumento di prospettiva di vita dà origine a due ordini di considerazioni. Da un lato, è mandatorio che il proprietario dedichi maggiori attenzioni al proprio animale anziano; cosa che, in Italia, stando a quanto emerso dall'indagine di cui sopra, pare stia avvenendo⁴. Dall'altro, è necessario che il veterinario si adoperi ad "educare" il cliente, in merito alle modifiche fisiopatologiche correlate all'invecchiamento⁵.

Pur non essendo di per sé una malattia, l'invecchiamento comporta un calo di capacità adattative - definito anche "fragilità omeostatica" - tale da favorire l'insorgenza di malattie, spesso multiple, o anche il manifestarsi di quadri patologici prima silenti². Per questo, riconoscere e controllare i fattori che possono mettere a rischio la salute del "senior pet" ed individuare le malattie geriatriche in fase preclinica sono obiettivi fondamentali nel management dell'animale anziano.

Uno degli apparati più suscettibili al calo delle capacità adattative è senza dubbio il sistema nervoso centrale, cervello in particolare. Il cane presenta una variabilità di segni legati all'invecchiamento cerebrale, che spaziano da

quelli tipici dell'invecchiamento fisiologico, al calo età-dipendente dell'apprendimento e della memoria, fino al vero e proprio deterioramento cognitivo-comportamentale^{6,7,8}. È noto, infatti, che l'invecchiamento interviene disorganizzando l'insieme dei comportamenti, facilitando la comparsa di alterazioni cognitive ed emozionali, ed aggravando le affezioni comportamentali già esistenti⁹.

Solo attraverso un'attenta valutazione del singolo caso è possibile identificare precocemente i segni clinici iniziali di invecchiamento cerebrale e, conseguentemente, intervenire tempestivamente, lì dove i processi neurodegenerativi (per loro natura progressivi) sono ancora agli esordi e la finestra di intervento gode di buone probabilità di successo.

Le attuali controversie nella classificazione clinica dei disturbi legati all'invecchiamento cerebrale, la difficoltà di inquadramento diagnostico precoce, ed il fatto di dover obbligatoriamente interfacciare il proprietario per la raccolta anamnestica rappresentano i presupposti del presente studio. Scopo dell'indagine è progettare e collaudare una metodologia per l'identificazione ed il monitoraggio di cani affetti da invecchiamento cerebrale "sintomatologico", che presentano, cioè, segni clinici indicativi di un processo non fisiologico.

MATERIALI E METODI

Nell'ambito della fase progettuale di un trial clinico pilota, volto a testare l'efficacia e la tollerabilità di un nutraceutico per l'invecchiamento cerebrale del cane^a, è stato costituito un gruppo di studio sui disordini geriatrici del comportamento, avente tra gli obiettivi quello di mettere a punto una valida metodologia per l'inclusione dei casi. A tal fine, si è proceduto ad effettuare una attenta analisi dei criteri diagnostici, dei formulari di intervista al proprietario e delle griglie di valutazione, sviluppati e pubblicati dalle varie scuole comportamentaliste (Tab. 1).

^aSenilife® (Innovet Italia Srl).

Tabella 1
Principale documentazione analizzata sulla valutazione ed il monitoraggio dei segni clinici di invecchiamento cerebrale del cane

Materiale	Ideatore	Riferimento
Griglia EVEC (valutazione dell'invecchiamento emozionale e cognitivo)	Patrick Pageat	Pageat P. Semeiotica dei disturbi comportamentali e gestione della consultazione. In Pageat P (ed). Patologia comportamentale del cane. Le Point Veterinaire Italie srl. 2004: 153-55.
Scheda di valutazione per lo screening della disfunzione cognitiva	Gary Landsberg	Landsberg G, Head E. Aging and effects on behavior. In: Geriatrics and gerontology of the dog and cat. Hoskins JD (ed). Elsevier. 2004: 29-42.
Scheda di valutazione per lo screening dell'animale anziano	Gary Landsberg	Landsberg G. The effect of aging on behavior in senior pets. In: Handbook of behavior problems of the dog and cat. Landsberg G, Hunthausen W, Ackerman L. (eds). Elsevier Science. 2003: 278-282.
Condizioni necessarie e sufficienti per diagnosi di disfunzione cognitiva	Karen L. Overall	Overall KL. Clinical Behavioral medicine for small animals. Appendix F: Mosby. 1997: 511.
Criteri per la valutazione della demenza nel cane	Tomiya Uchino	Kiatipattanasakul W, Nakamura S, Hossain MM, Nakayama H, Uchino T, Shumiya S, Goto N, Doi K. Apoptosis in the aged dog brain. Acta Neuropathol (Berl). 1996: 92(3):242-8.

Neuroni corticali e zone limbiche sono tra le aree cerebrali non solo maggiormente coinvolte nelle manifestazioni comportamentali, ma anche più suscettibili alle alterazioni di natura metabolica¹⁰. Per questo, molte malattie metaboliche - su base endocrina e non - risultano corredate da sintomi sovrapponibili a quelli tipici dell'invecchiamento cerebrale patofisiologico. In funzione di questa premessa, ed utilizzando le competenze specifiche di uno di noi (T.F.), è stato sviluppato un protocollo di analisi ematologiche, ematochimiche ed ormonali (Tab. 2), volto ad escludere quei soggetti i cui segni comportamentali dipendessero da malattie organiche.

RISULTATI

(A) Segni clinici di invecchiamento cerebrale: condizioni necessarie e sufficienti

Inizialmente, si è pervenuti all'identificazione delle condizioni necessarie e sufficienti per definire che un cane presenta segni clinici di invecchiamento cerebrale (Tab. 3).

(B) Scheda di valutazione

In secondo luogo, sono state identificate 5 categorie comportamentali maggiormente indicative dei disturbi comportamentali correlati all'invecchiamento cerebrale: (1) alterate interazioni socio-ambientali; (2) disorientamento; (3) alterazioni del ciclo sonno/veglia; (4) scorrette abitudini eliminatorie; (5) alterata attività generale. Nell'ambito di ciascuna categoria, sono stati specificati da un minimo di quattro ad un massimo di tredici segni clinici. La sintomatologia è stata illustrata utilizzando una terminologia il più possibile semplice e descrittiva, in modo da evitare possibili equivoci interpretativi da parte del proprietario.

È stata redatta una scheda di valutazione, suddivisa nelle cinque suddette categorie comportamentali, nella quale il medico veterinario era tenuto a riportare un iniziale giudizio di gravità ed un successivo giudizio di evoluzione. In particolare, alla prima visita, ogni sintomo elencato nell'ambito delle singole categorie comportamentali veniva valutato dal veterinario mediante un punteggio di gravità, espresso in termini di frequenza (Tab. 4). Nella visita successiva, il sintomo veniva giudicato applicando un criterio di evoluzione (peggiorato, migliorato, invariato).

La scheda di valutazione è riportata in Figura 1.

(C) Applicabilità della metodologia sviluppata

La metodologia sopra riportata è stata applicata a 45 casi da parte di nove veterinari comportamentalisti distribuiti sul territorio nazionale. Il metodo nel suo complesso è stato giudicato positivamente, in quanto ad applicabilità ed utilità pratica nella diagnosi precoce e nel monitoraggio dei segni clinici di invecchiamento cerebrale. La somministrazione della scheda al proprietario si è rivelata, da un lato, semplice, in termini di comprensibilità da parte dell'interlocutore; dall'altro, utile, in funzione delle informazioni che il veterinario, tramite questo strumento, riusciva a raccogliere sul singolo caso.

Tabella 2
Malattie metaboliche con potenziali ripercussioni comportamentali e relative analisi di esclusione

Patologia da escludere	Test da effettuare
ipoglicemia	⇒ profilo biochimico + fruttosamine
diabete mellito	⇒ profilo biochimico + fruttosamine
ipotiroidismo	⇒ fT4 + TSH sierico endogeno
ipertiroidismo	⇒ fT4
ipoadrenocorticismo	⇒ cortisolo basale e cortisolo post-ACTH
iperadrenocorticismo	⇒ cortisolo basale e cortisolo post-ACTH
encefalopatia epatica	⇒ profilo biochimico + acidi biliari basali

Tabella 3
Criteri per la diagnosi di invecchiamento cerebrale "sintomatologico" nel cane. I quattro criteri devono essere soddisfatti congiuntamente

età superiore ai 7 (sette) anni	
presenza di almeno un sintomo nella categoria comportamentale "primaria" (alterate interazioni socio-ambientali)	
presenza di almeno un sintomo in una delle altre quattro categorie comportamentali individuate (si veda il punto B dei Risultati)	
esclusione delle seguenti malattie organiche, ottenuta tramite il protocollo di analisi di laboratorio sviluppato ad hoc:	<ul style="list-style-type: none"> - diabete mellito - ipoglicemia - iper- o ipo-tiroidismo - iper- o ipo-adrenocorticismo - encefalopatia epatica

Tabella 4
Punteggio per l'attribuzione del grado di gravità di ciascun sintomo comportamentale (espresso in termini di frequenza)

0 = mai	il segno non si è mai manifestato
1 = occasionalmente	il segno viene manifestato in meno della metà delle occasioni
2 = spesso	il segno viene manifestato in più della metà delle occasioni
3 = sempre	il segno viene manifestato in tutte le occasioni
4 = non so	il proprietario non sa rispondere

Anche le condizioni necessarie e sufficienti per la diagnosi di invecchiamento cerebrale "sintomatologico" si sono rivelate facilmente applicabili. In particolare, ciò è da ricondursi sia alla dettagliata descrizione dei segni afferenti alla categoria comportamentale "primaria" (alterate interazioni socio-ambientali), sia ai risultati del protocollo di analisi sviluppato ad hoc. A tale proposito, ci sembra importante mettere in risalto che le sud-

FIGURA 1

SCHEDA DI VALUTAZIONE DEI SEGNI DI INVECCHIAMENTO CEREBRALE	VISITA	Iniziale	Controllo		
	DATA				
	STATO	0-4	M	I	P
ALTERATE INTERAZIONI SOCIO-AMBIENTALI					
Non fa più le feste al proprietario			M	I	P
È meno interessato alle coccole			M	I	P
Mostra un calo di interesse per il gioco con le persone			M	I	P
“ con gli oggetti			M	I	P
“ con gli altri cani durante le passeggiate			M	I	P
Ricerca continuamente il contatto fisico con il proprietario			M	I	P
Appare più facilmente irritabile			M	I	P
È diventato aggressivo verso i cani che incontra in passeggiata			M	I	P
I cani che incontra in passeggiata sono diventati aggressivi nei suoi confronti			M	I	P
In casa l'altro cane/gli altri cani sono diventati aggressivi nei suoi confronti			M	I	P
È diventato aggressivo verso l'altro cane/gli altri cani di casa			M	I	P
È più lento nel rispondere a comandi abituali			M	I	P
Ha più difficoltà nell'eseguire comandi abituali			M	I	P
DISORIENTAMENTO					
Non riconosce luoghi abituali all'esterno (es. abbaia agli alberi del giardino)			M	I	P
Non riconosce luoghi abituali in casa (es. abbaia ai mobili e/o agli oggetti)			M	I	P
Non riconosce persone che incontra abitualmente durante le passeggiate			M	I	P
Non riconosce persone abituali in casa (compreso il proprietario)			M	I	P
Non ritrova la via di casa al ritorno dalla solita passeggiata			M	I	P
Quando chiede di uscire, si posiziona davanti alla porta errata			M	I	P
Per uscire, attende l'apertura della porta di casa dal lato sbagliato			M	I	P
Girovaga per casa senza meta			M	I	P
Si blocca davanti ad un ostacolo, senza riuscire ad aggirarlo			M	I	P
ALTERAZIONI DEL CICLO SONNO/VEGLIA					
Passeggia avanti e indietro e sembra irrequieto prima del sonno notturno			M	I	P
Si sveglia di notte, cerca il proprietario, raspa sulle porte chiuse			M	I	P
Abbaia o guaisce di notte			M	I	P
Durante il giorno dorme più del solito			M	I	P
SCORRETTE ABITUDINI ELIMINATORIE					
Urina e/o defeca in casa, ove gli capita o davanti al proprietario			M	I	P
Urina e/o defeca dove dorme			M	I	P
Non avverte quando ha bisogno di uscire			M	I	P
Esce, non sporca fuori ma solo al rientro in casa			M	I	P
Non sporca più nei luoghi e sulle superfici abituali			M	I	P
È incontinente			M	I	P
ALTERATA ATTIVITÀ GENERALE					
Appare meno attivo, ma anzi piuttosto apatico			M	I	P
Ha uno sguardo fisso e/o allucinato, afferra l'aria o oggetti immaginari			M	I	P
Lecca eccessivamente se stesso, altri animali, il proprietario, oggetti, mobili			M	I	P
Vocalizza senza motivo apparente			M	I	P
È disinteressato a stimoli cui prima rispondeva (es. suoni, novità, cibo)			M	I	P
Mangia più del solito			M	I	P
Mangia meno del solito			M	I	P

dette analisi hanno consentito di evidenziare, in 4 casi su 45, alterazioni importanti a carico del profilo biochimico, come ad esempio marcati aumenti degli enzimi alanino aminotransferasi (ALT) e fosfatasi alcalina (ALP); iper-colesterolemia ed iper-trigliceremia. In tali casi, che tra parentesi risultavano clinicamente silenti, la valutazione non veniva proseguita, per il mancato adempimento ai criteri diagnostici di invecchiamento cerebrale "sintomatologico".

DISCUSSIONE

A quanto ci è dato sapere, questa è la prima volta che in Italia viene sviluppato uno strumento - semplice ma articolato - per riconoscere e monitorare i segni clinici dell'invecchiamento cerebrale del cane. A nostro avviso, si tratta di un primo importante passo in direzione del corretto management del paziente anziano affetto da disordini comportamentali età-correlati, clinicamente più o meno manifesti.

Uno dei principali problemi dell'emergente branca della psicogeriatría risiede, infatti, nella difficoltà di riconoscere, da parte del proprietario - prima ancora che del veterinario - i segni clinici di invecchiamento cerebrale. Secondo recenti stime statunitensi¹¹, il 30% dei cani di età compresa tra gli 11 e i 12 anni presenta almeno una alterazione comportamentale età-correlata. La percentuale raggiunge quasi il 70% nei cani di età superiore (15-16 anni). Nonostante queste percentuali relativamente alte, i segni clinici legati all'invecchiamento cerebrale rappresentano a tutt'oggi un raro motivo di consultazione. In un recente studio effettuato su 255 proprietari di cani anziani (più di 8 anni), il 48% ammetteva che il proprio cane presentava almeno un segno comportamentale, ma solo il 17% ne riferiva l'esistenza al proprio veterinario¹². Ciò potrebbe essere dovuto ad un'effettiva difficoltà a riconoscere questo tipo di alterazioni (inizialmente subdole), ma è altrettanto lecito ritenere che dipenda dal fatto che il proprietario consideri tali segni quali inevitabili ed irreparabili conseguenze dell'invecchiamento. Poter disporre di strumenti adeguati per riconoscere e monitorare le alterazioni comportamentali dell'anziano diviene, allora, un punto focale per chi desidera cominciare a interessarsi di psicogeriatría.

È nostra opinione che, nell'ambito di questa disciplina, il veterinario generalista sarà chiamato a svolgere un ruolo predominante. Durante la visita di routine, egli dovrà indagare sull'insorgenza di alterazioni comportamentali, che, come illustrato poc'anzi, sono spesso sottostimate o reputate inevitabili dal proprietario¹³. Lo strumento proposto può essere utilmente impiegato a tal fine, affinché il veterinario generalista da un lato disponga di una interfaccia facilitata con il proprietario (scheda di valutazione), dall'altro possa valutare le condizioni generali di salute del paziente (analisi di laboratorio). A tale proposito, riteniamo che il protocollo di esami messo a punto ed adottato nel presente test pilota possieda un duplice vantaggio. Esso, infatti, non solo facilita la diagnosi differenziale con malattie organiche a sintomatologia sovrapponibile a quella dell'invecchiamento cerebrale patofisiologico, ma può anche diventare un'importante chiave di entrata per l'avvio di un programma di tutela della salute del paziente anziano. Il primo passo di tale programma è, infatti, un

check-up di base, necessariamente fondato sulle analisi del sangue⁵. Adottando la metodologia qui proposta, il veterinario generalista potrebbe, dunque, disporre di uno strumento la cui validità non è limitata alla sfera comportamentale, bensì convenientemente estendibile al più ampio settore della geriatria.

CONCLUSIONI

È prevedibile (ed auspicabile) che, nei prossimi anni, le patologie del comportamento legate all'invecchiamento rappresenteranno una percentuale sempre più importante di tutte le consultazioni⁹. Le condizioni attuali impongono al medico veterinario di trattare anche la psicogeriatría, partendo dal rilevamento precoce dei primi sintomi di patologia comportamentale e dalla conseguente ricerca della causa. La diagnosi differenziale con malattie di natura organica diventa fondamentale nel cane anziano, in funzione delle caratteristiche stesse del processo di invecchiamento⁹. La metodologia qui proposta - fino ad oggi collaudata su 45 cani anziani di proprietà - si è rivelata uno strumento valido, seppure perfettibile, per la determinazione, la valutazione ed il monitoraggio dell'invecchiamento cerebrale "sintomatologico". In base a questa esperienza preliminare, proponiamo l'adozione di questo protocollo di screening da parte del veterinario generalista che, in base ai dati clinici, ematologici ed ematochimici raccolti, sarà chiamato a stabilire le modalità di gestione più idonee rispetto al singolo caso, ivi compreso l'invio ad un comportamentalista, lì dove le condizioni del soggetto dovessero richiedere una visita specialistica.

Bibliografia

1. McMillan FD: Maximizing quality of life in ill animals. *J Am Anim Hosp Assoc* 39(3):227-235, 2003.
2. Fortney WD: Geriatrics and aging. In: Hoskins JD, Geriatrics and gerontology of the dog and cat, Elsevier. St Luis: pp. 1-4, 2004.
3. Mertens PA: The ageing dog. A behavioural perspective. 46th Annual Congress of the British Small Animal Veterinary Association, Birmingham, 2003, pp 148-152.
4. Miolo A: Risultati di un'indagine conoscitiva sulla Geriatria Veterinaria in Italia. 50mo Congresso Nazionale della Società Culturale Italiana dei Veterinari degli Animali da Compagnia, Rimini, 2005, p.359.
5. Metzger FL: Senior and geriatric care programs for veterinarians. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 35(3):743-753, 2005.
6. Landsberg G, Araujo JA: Behavior problems in geriatric pets. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 35(3):675-698, 2005.
7. Landsberg G: Therapeutic agents for the treatment of cognitive dysfunction syndrome in senior dogs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29(3):471-479, 2005.
8. Landsberg GM, Head E: Aging and effects on behavior. In: Geriatrics and gerontology of the dog and cat. Ed by JD Hoskins. St. Luis, Elsevier, 2004, pp: 29-42.
9. Colangeli R, Giussani S: Patologie del comportamento legate all'invecchiamento. In: Medicina comportamentale del cane e del gatto. Milano, Poletto Editore, 2004, pp. 344-349.
10. Shull EA: Neurologic disorders in aged dogs. Symposium on Brain Aging and Related Behavioral Changes in Dogs, Orlando, 2002, pp. 17-19.
11. Neilson JC, Hart BL, Cliff KD, et al: Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. *JAVMA* 218(11):1787-1791, 2001.
12. Landsberg G: Invecchiamento cerebrale patologico del cane e del gatto: disturbi cognitivi e comportamentali correlati. *Inn Vet Med* 3(1): 13-16, 2003.
13. Colangeli R, Giussani S: Patologie comportamentali del cane anziano. In: Medicina comportamentale del cane e del gatto. Milano, Poletto Editore, 2004, pp. 222-230.