

La disfunzione cognitiva nell'animale anziano

La disfunzione cognitiva rappresenta un disordine neurodegenerativo correlato all'invecchiamento che sfocia in un declino delle funzioni encefaliche superiori, incluse quelle implicate nella memoria e nell'apprendimento. Viene considerata simile al morbo di Alzheimer degli esseri umani, sia nella sintomatologia sia nella fisiopatologia. Quando un animale anziano viene presentato per un problema comportamentale, il processo diagnostico segue lo stesso iter utilizzato nel caso di un animale più giovane, combinando anamnesi, esame e osservazione comportamentale per formulare la diagnosi. Il deterioramento cognitivo è un processo graduale, perciò è raccomandato il trattamento fin dai primissimi stadi. Il trattamento di disordini comportamentali correlati all'età, associati a patologia degenerativa progressiva del sistema nervoso centrale deve considerare tre principali approcci terapeutici: terapia comportamentale, supporto nutrizionale e terapia farmacologica.

LA DISFUNZIONE COGNITIVA NEGLI ANIMALI ANZIANI

La Disfunzione Cognitiva è una patologia neurodegenerativa senile caratterizzata da alterazioni progressivamente ingravescenti a carico del cervello che causano un'ampia gamma di comportamenti anomali, la cui molteplicità e variabilità di presentazione hanno conferito alla malattia l'appellativo di sindrome¹. Questa patologia è stata studiata e riconosciuta in molti mammiferi: nell'uomo la malattia è universalmente conosciuta come Malattia di Alzheimer e presenta numerose analogie con la Disfunzione Cognitiva nei diversi animali, in particolar modo nel cane, tanto che molti Autori considerano questa specie come un valido modello per lo studio della patogenesi e delle possibili terapie della malattia umana. Proprio a causa delle somiglianze tra la patologia umana e quella canina, il cane è una delle specie più studiate: ciò ha spinto gli scienziati ad indagare ogni aspetto della Disfunzione Cognitiva con l'obiettivo di avanzare nella ricerca contro l'Alzheimer. Pochi studi sono stati condotti a riguardo nell'ambito della specie felina, ma i dati ottenuti inducono a includere anche il gatto tra le specie colpite^{1,2}.

La Disfunzione Cognitiva è una patologia sottostimata negli animali: la scarsità di informazioni è legata principalmente alla mancata consultazione dei medici veterinari da parte dei proprietari, i quali spesso considerano l'insorgere di alcuni comportamenti problematici

come una normale e inevitabile evenienza dell'età senile³. Inoltre è presente scarsa consapevolezza a riguardo anche da parte dei Medici Veterinari, probabilmente a causa dell'assenza di chiare linee guida nella diagnosi, fattore che rende estremamente difficoltoso, nella pratica comune, distinguere animali anziani con una riduzione fisiologica delle capacità cognitive, propria dell'età, da animali anziani con sintomi di Disfunzione Cognitiva⁴.

La disfunzione cognitiva nel cane anziano è una patologia neurodegenerativa che presenta diverse analogie con la Malattia di Alzheimer dell'essere umano.

Patogenesi

La Disfunzione Cognitiva, nell'uomo, nel cane, nel gatto e in altri mammiferi, è una patologia legata all'invecchiamento patologico dell'encefalo. Nell'uomo le prime alterazioni neuropatologiche possono precedere di 20 anni o più l'insorgenza della sintomatologia iniziale, che si ve-



Clara Palestrini
Med Vet, PhD,
ECAWBM



Silvia Mazzola
Med Vet, PhD



Simona Cannas,
Med Vet, PhD,
ECAWBM

rifica quando le capacità di riparazione e di compensazione dell'organismo non sono più sufficienti per il mantenimento delle normali funzioni cognitive^{5,6}. Nei cani è stato osservato che le modificazioni strutturali insorgono più precocemente a carico della corteccia prefrontale, tra gli 8 e gli 11 anni di età, mentre analoghi cambiamenti a livello dell'ippocampo si verificano solo dopo gli 11 anni⁷. Nei gatti intorno ai 6-7 anni inizia un lento processo con alterazioni morfologiche e quantitative a carico dei neuroni del nucleo caudato che darà poi dei segni tangibili verso i 10 anni di età con un evidente declino delle capacità motorie e cognitive⁸.

Le principali sostanze che vengono oggi utilizzate come marcatori biologici delle modificazioni neuropatologiche che si verificano nell'Alzheimer e nella Disfunzione Cognitiva sono la *Beta Amiloide* e la *Proteina Tau Fosforilata*, i prodotti finali del danno ossidativo. Numerosi studi hanno ottenuto dati significativi a conferma del legame che intercorre tra la deposizione di queste sostanze, l'avanzare dell'età e l'insorgenza di Disfunzione Cognitiva⁹. L'or-

La Beta Amiloide e la Proteina Tau Fosforilata, prodotti finali del danno ossidativo, sono le principali sostanze utilizzate come marcatori biologici delle modificazioni neuropatologiche nell'Alzheimer e nella Disfunzione Cognitiva.

ganismo è naturalmente protetto dal danno ossidativo per mezzo di alcuni enzimi che agiscono come antiossidanti endogeni; quando però, a causa di processi infiammatori, di malattie o di invecchiamento cellulare, viene meno l'equilibrio tra composti pro-ossidanti e anti-ossidanti, si verifica un danno ossidativo, a cui i mitocondri stessi sono soggetti. La loro funzionalità viene compromessa: alla riduzione della quantità di energia prodotta si affianca l'aumento dei radicali liberi rilasciati e si instaura un circolo vizioso per cui ad un calo dell'efficienza segue un ulteriore danno ossidativo. L'encefalo ha un grande fabbisogno energetico (consuma infatti ben il 20% dell'ossigeno totale assunto dall'organismo) e presenta delle caratteristiche che lo rendono particolarmente vulnerabile al danno ossidativo: rispetto agli altri organi e tessuti, ha una maggiore quantità di acidi grassi polinsaturi, suscettibili di ossidazione, è protetto da una minor quantità di enzimi antiossidanti naturali e possiede una limitata capacità di rigenerazione¹⁰.

Con l'insorgere del danno ossidativo l'organismo risponde con l'aumento della produzione di Beta Amiloide, proteina con una spiccata attività antiossidante che però, a causa della sua aggregazione nel sistema nervoso, diviene uno dei più importanti fattori legati all'invecchiamento patologico dell'encefalo, acquisendo funzione pro-ossidante¹.

Nell'uomo questa sostanza si forma a partire da una proteina precursore, Amyloid Precursor Protein e può depositarsi in modo diffuso nella corteccia parietale e nell'ippocampo, formando le cosiddette placche senili oppure causare un accumulo localizzato a livello delle pareti dei vasi sanguigni cerebrali, processo patologico che prende il nome di Angiopatia amiloide¹¹.

Nel cane la proteina Beta Amiloide, così come la Amyloid Precursor Protein, ha una struttura molecolare praticamente identica alla forma umana¹² e la sua distribuzione rispecchia quella già vista nell'uomo; la differenza tra le due specie risiede nella morfologia delle placche senili: nei malati di Alzheimer sono di piccole dimensioni e ben delimitate, mentre nei cani con Disfunzione Cognitiva esse hanno una forma più diffusa e con margini meno netti^{3,11}.

Nel gatto è stata evidenziata la presenza sia di depositi diffusi, sia di Angiopatia Amiloide, in particolar modo nella corteccia frontale; ma in questa specie non si può parlare di placche senili perché l'accumulo di Beta Amiloide si manifesta in forma ancora più diffusa rispetto a quanto visto nel cane⁸.

La Beta Amiloide, dopo essersi accumulata a formare aggregati nel parenchima nervoso e nelle pareti dei vasi sanguigni, diventa un composto neurotossico che induce l'apoptosi cellulare, particolarmente rilevante a carico dei neuroni dell'ippocampo e della corteccia parietale, con conseguente atrofia^{9,13}.

Il processo infiammatorio che si instaura per la presenza della sostanza Beta Amiloide induce neovascolarizzazione ed ipertrofia delle pareti vasali, nonché la fosforilazione della Proteina Tau, sostanza che nella sua forma non fosforilata è coinvolta nella formazione del citoscheletro dei neuroni. In seguito a questa trasformazione, la Proteina Tau si lega in maniera anomala ai microtubuli delle cellule nervose e gliali, formando aggregati che prendono il nome di "NeuroFibrillary Tangles"^{7,8}. Tali aggregati sono tra i più significativi markers biologici della patologia nell'uomo, ma sembrano essere presenti solo nei pazienti ad uno stadio avanzato della malattia, associati ad una sintomatologia più grave^{11,12}. Sia nel cane sia nel gatto è stata confermata la presenza della Proteina Tau Fosforilata, ma in queste specie essa va ad accumularsi nelle placche senili o nei depositi diffusi assieme alla Beta Amiloide e l'Ubiquitina, altre proteine legate all'invecchiamento dell'encefalo, senza formare aggregati. Alcuni ricercatori ritengono che questa diversità sia da ricondurre al fatto che la formazione del legame anomalo tra Proteina Tau Fosforilata e microtubuli delle cellule nervose e gliali richieda un discreto periodo di tempo: solo aumentando ulteriormente la lunghezza della vita media degli animali si potrà valutare se essi possono sviluppare aggregati simili alle "NeuroFibrillary Tangles" evidenziate nell'uomo^{6,14,15}.

Numerosi studi hanno ottenuto dati significativi a conferma del legame che intercorre tra la deposizione delle sostanze in questione, l'avanzare dell'età e l'insorgenza di Disfunzione Cognitiva^{2,11}.

La progressione dei fenomeni neurodegenerativi e del declino cognitivo che si presenta con l'avanzare dell'età può essere facilitata o rallentata da innumerevoli fattori ambientali che modificano l'equilibrio interno dell'organismo. In questa fase della vita, inoltre, animali e persone sono spesso afflitti da una concomitante serie di patologie sistemiche che compromettono ulteriormente la vitalità delle cellule nervose: insufficienza cardiaca, ipertensione sanguigna, anemia, alterata viscosità del sangue sono condizioni responsabili di condizioni di ipossia, a cui i neuroni sono particolarmente sensibili; queste sono solo alcune delle problematiche cliniche che devono essere tenute in considerazione nella valutazione della gravità e della progressione della Disfunzione Cognitiva^{4,16}.

LA SINTOMATOLOGIA DELLA DISFUNZIONE COGNITIVA

Nelle specie canina e felina è stato condotto un elevato numero di studi clinici sulla Disfunzione Cognitiva; i segni clinici vengono generalmente riassunti usando l'acronimo DISHA: **D**isorientamento spaziale e temporale; **I**nterazioni con le persone e gli animali; **M**odificazione del ciclo **S**onno-veglia; **E**liminazione inappropriata (dall'inglese **H**ouse soiling); **A**mbiamento dei livelli di **A**ttività^{3,17} (Tabella 1). La sintomatologia è particolarmente variabile relativamente a frequenza, numero e gravità dei segni comportamentali che progrediscono di pari passo con la patologia.

I primi cambiamenti che insorgono riguardano il manifestarsi di risposte inappropriate nell'ambito delle interazioni sociali sia con i proprietari sia con gli altri animali (Figura 1): la comunicazione è infatti un processo particolarmente complesso che richiede capacità di ri-



Figura 1 - Nella disfunzione cognitiva si modificano anche le interazioni sociali con i proprietari.

Tabella 1 - Elenco delle alterazioni comportamentali che possono presentarsi in corso di Disfunzione Cognitiva

DISORIENTAMENTO

- Incapacità di spostarsi in ambienti familiari
- Comportamenti ripetuti e/o incompleti

INTERAZIONI SOCIALI CON PERSONE E ANIMALI

- Perdita di interesse nel contatto fisico
- Riduzione dei comportamenti di saluto
- Tendenza all'isolamento
- Aggressività

CICLO SONNO-VEGLIA

- Tendenza a dormire più a lungo di giorno
- Diminuzione durata sonno REM
- Tendenza a svegliarsi ripetutamente durante la notte

ELIMINAZIONE INAPPROPRIATA

- Incapacità di localizzare la cassetta igienica
- Tendenza a eliminare all'interno in punti casuali, incluse le aree di riposo

LIVELLI DI ATTIVITÀ

- Iperattività
- Pacing
- O
- Letargia
- Riduzione atteggiamenti esplorativi

VOCALIZZAZIONI

- Aumento vocalizzazioni notturne
- Vocalizzazioni senza un motivo apparente

RISPOSTA AGLI STIMOLI

- Iperreflessia
- Irritabilità
- Ansia
- Fobie
- O
- Iporiflessia
- Apatia

IGIENE

- Aumentata
- Presenza di autotraumatismi
- O
- Diminuita

APPETITO

- Aumento del volume di alimento consumato e della velocità di ingestione
- O
- Diminuito interesse nel cibo

MEMORIA

- Incapacità di riconoscere persone e animali familiari
- Mancata risposta ai comandi o al richiamo



Figura 2 - Il disorientamento spaziale si manifesta con l'incapacità di spostarsi in ambienti familiari.

Insufficienza cardiaca, ipertensione sanguigna, anemia, alterata viscosità del sangue sono tutte condizioni responsabili di danno da ipossia cui i neuroni sono particolarmente sensibili, aggravando il decorso della patologia.



Figura 3 - Evidente stato di disorientamento del soggetto, che non ricorda il lato di apertura della porta.

cordare nozioni apprese in passato, di interpretare correttamente nuovi stimoli e di processare queste informazioni per scegliere il comportamento più adatto in base alla situazione corrente.

L'animale, a causa del deficit cognitivo, può ricercare meno attivamente il contatto, mostrando scarse manifestazioni di affetto o atteggiamenti di saluto o può mostrare maggiore irritabilità. Queste alterazioni possono essere molto lievi, tanto che spesso solo i componenti dello gruppo familiare sono in grado di notarle. Negli stadi più avanzati della patologia, quando insorgono anche concomitanti difficoltà nel riconoscere persone e animali, si possono manifestare episodi di aggressività intra- e inter-specifica^{18,19}.

Il disorientamento può presentarsi a livello spaziale e temporale; a causa del disorientamento spaziale (Figura 2), l'animale sembra avere difficoltà a spostarsi in ambienti per lui familiari, manifestando comportamenti quali: guardarsi attorno smarrito, rimanere bloccato negli angoli o dietro i mobili, cercare di usare le porte, ma sbagliando il lato di apertura, incapacità di aggirare o scavalcare semplici ostacoli²⁰ (Figura 3) (video 1). Il disorientamento temporale, invece, tende a manifestarsi con comportamenti incompleti e ripetuti: l'animale può chiedere di uscire all'aperto per poi rientrare immediatamente e chiedere ancora di essere portato fuori oppure può richiedere del cibo e continuare a chiedere nonostante sia già stato accontentato¹⁶.

L'eliminazione inappropriata può essere legata a malattie metaboliche che causano poliuria e polidipsia, può essere dovuta a incontinenza indotta da varie cause, a disturbi comportamentali correlati all'ansia, oppure può essere associata alla Disfunzione Cognitiva, ed in particolare al disorientamento: alcuni proprietari riferiscono che il loro cane viene condotto all'aperto ma urina solo al rientro in casa oppure minge sulla cuccia o ancora non segnala la necessità di uscire²⁰.

Il disorientamento spazio-temporale influenza le alterazioni del ciclo sonno-veglia ed i livelli di attività (Figura 4): queste due problematiche sono spesso associate tra loro, infatti durante il giorno gli animali dormono più a lungo e sono generalmente meno attivi, non mangiano, mostrano una ridotta risposta agli stimoli e trascorrono meno tempo a pulirsi; al contrario, durante la notte, si svegliano ripetutamente e sono molto attivi,



Video 1

A causa del disorientamento spaziale, l'animale sembra avere difficoltà a spostarsi in ambienti per lui familiari rimanendo bloccato negli angoli o dietro i mobili o cercando di usare le porte, ma sbagliando il lato di apertura.

<https://www.scivac.it/it/v/17439/1>

camminano senza meta (video 2), anche in circolo, vocalizzano, leccano superfici e oggetti o eccedono nei comportamenti di pulizia fino a sfociare nell'autotraumatismo^{4,16,19}.

La riduzione delle capacità cognitive si manifesta inoltre con deficit di memoria: a causa della morte per apoptosi delle cellule nervose, l'animale non è più in grado di recuperare le nozioni precedentemente apprese. I soggetti colpiti non sono più in grado di riconoscere persone e animali familiari, non rispondono più correttamente al richiamo, non obbediscono ai comandi abituali e inoltre sono più predisposti all'insorgenza di problemi comportamentali quali ansia e fobie, a causa dell'incapacità di rispondere correttamente agli stimoli abituali e per la difficoltà nell'adattarsi anche ai più lievi cambiamenti nella loro quotidianità^{16,21}.

Se è presente un deficit nella memoria, infatti, rumori e situazioni abituali, animali e persone familiari possono improvvisamente scatenare risposte di paura o indurre nel soggetto uno stato di ansia generalizzata. In questa situazione, un qualunque fattore della vita quotidiana può diventare una novità e, come tale, essere percepito come una pericolosa incognita; qualunque cambiamento, piccolo o grande che sia, può inoltre esacerbare la sintomatologia e rendere evidente un deficit cognitivo che fino a quel momento ha causato solo modesti segni comportamentali. Le manifestazioni più comuni legate a stati di ansia e paura sono isolamento, immobilità, fuga o fenomeni di aggressività; ipervigilanza, iperreattività agli stimoli, aumento dell'attività motoria (pacing) e dell'esplorazione ambientale, sono segni altrettanto significativi²².

Individui dalla natura fortemente sociale possono mostrare iperattaccamento, insistenti richieste di attenzione e ansia da separazione, intesa come l'insieme di quei comportamenti anomali, quali l'eccessiva vocalizzazione, l'eliminazione inappropriata, la distruttività, i tentativi di fuga, che l'animale mette in atto quando viene lasciato da solo. Uno stato persistente di ansia o paura può portare a cambiamenti nelle abitudini alimentari, nelle interazioni sociali, nel ciclo sonno-veglia, nell'igiene personale e nei comportamenti di eliminazione e marcatura del territorio^{16,21}.

DIAGNOSI

Il mezzo diagnostico più utile per porre il sospetto di Disfunzione Cognitiva è senza dubbio un'accurata raccolta anamnestica. Sebbene non esista ancora una linea guida ufficiale nel redigere un questionario standardizzato, è chiaro che questo debba essere sufficientemente esaustivo per permettere al clinico di esplorare tutti gli aspetti della sintomatologia, comportamentali e non, e per spingerlo eventualmente a proporre ulteriori accertamenti^{1,2}.

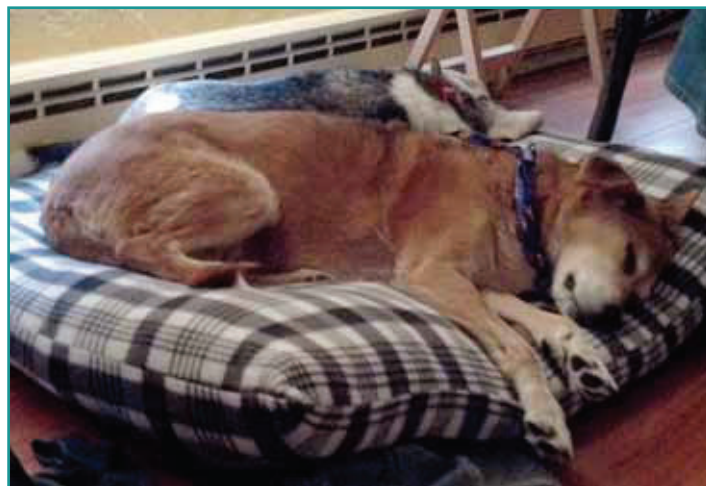


Figura 4 - Durante il giorno gli animali dormono più a lungo e sono generalmente meno attivi.



Video 2

Spesso nei casi di disfunzione cognitiva gli animali dormono più a lungo durante il giorno e sono generalmente meno attivi; al contrario, durante la notte, si svegliano ripetutamente e sono molto attivi, camminano senza meta e vocalizzano.

<https://www.scivac.it/it/v/17439/2>

I segni clinici della disfunzione cognitiva vengono generalmente riassunti usando l'acronimo DISHA: Disorientamento, alterazione delle Interazioni sociali; alterazione del ciclo Sonno-veglia; eliminazione inappropriata (House soiling); alterazione dei livelli di Attività.

Grande attenzione deve essere data al momento d'insorgenza dei segni comportamentali ed alla loro progressione: la diagnosi deve essere posta quando vengono identificati comportamenti anomali tipici di degenerazione cognitiva, insorti in età avanzata, ed eventualmente peggiorati con l'invecchiamento del soggetto. Il sospetto è ancor più fondato se i tipici segni si presentano in associazione di due o più contemporaneamente²¹.

Negli animali, la conferma diagnostica si basa sull'esclusione di ogni altra malattia potenzialmente responsabile di un quadro clinico simile; ciò nonostante, a complicare ulteriormente il compito del medico, la presenza di altre patologie concomitanti non può essere motivo di esclusione della Disfunzione Cognitiva dal diagnostico differenziale. Gli anziani, infatti, sono spesso colpiti da diverse patologie che, singolarmente, non sono in grado di determinare alterazioni comportamentali ma, se in associazione tra loro, sono responsabili di evidenti cambiamenti²².

Osteoartrite, patologie dentali o periodontali e vari processi infiammatori sono tutte possibili cause di dolore e fastidio per gli animali: esse causano irritabilità crescente e paura delle manipolazioni, mimando le tipiche alterazioni sociali degli animali con Disfunzione Cognitiva. Inoltre la concomitante artrosi può limitare la capacità del soggetto di muoversi e quindi di sottrarsi al contatto, comportando un aumento del ricorso a manifestazioni di aggressività.

Le patologie a carico delle vie urinarie determinano un aumento della frequenza di minzione che, se unito alle difficoltà di movimento, porta ad episodi di eliminazione inappropriata. Tra le patologie metaboliche il morbo di Cushing causa episodi di eliminazione inappropriata, così come alterazioni a carico del ciclo sonno-veglia e dei livelli di attività^{21,23}.

L'ipertensione sistemica, primaria o secondaria ad insufficienza renale o a patologie cardiache, può causare alterazioni neuropatologiche analoghe a quelle visibili in pazienti con disfunzione cognitiva, dovute all'ipossia cerebrale.

Gli animali devono quindi essere sottoposti ad una visita clinica completa, comprensiva di misurazione della pressione sanguigna, valutazione neurologica ed ortopedica, esami del sangue e delle urine²³.

Se un paziente è affetto da più patologie, deve essere somministrata, per ciascuna, l'opportuna terapia medica; il quadro clinico deve essere quindi rivalutato e, se persistono ancora i sintomi compatibili con la Disfunzione Cognitiva, la conferma diagnostica è raggiunta²⁰.

IL TRATTAMENTO DELLA DISFUNZIONE COGNITIVA

La Disfunzione Cognitiva non può essere curata, perché i danni insorti a carico delle strutture nervose sono ormai irreversibili, ma i suoi sintomi possono essere attenuati e la progressione delle alterazioni neuropatologiche rallentata, attraverso una combinazione di una terapia medica, dietetica e comportamentale; se l'inizio della terapia precede l'insorgenza dei sintomi si ottengono risultati migliori^{24,25}. Per mantenere le funzioni cognitive ad un livello accettabile sono di grande supporto l'inserimento e/o il mantenimento di una routine quotidiana che includa l'esercizio fisico, il gioco, i contatti con altri animali, l'introduzione di piccole novità, l'addestramento ed esercizi che stimolino la mente²³.

Un idoneo arricchimento ambientale, inteso come la modificazione dell'ambiente e delle abitudini di vita con lo scopo di offrire all'animale la possibilità di mettere in atto

i propri pattern comportamentali ed un adeguato stimolo all'esercizio fisico e mentale possono aiutare molto nei casi di disfunzione cognitiva.

Questo obiettivo può essere raggiunto attraverso interazioni sociali intra o inter-specifiche, basate sul gioco, sul cibo e sul contatto fisico e stimoli nel contesto domestico. Il gioco stimola l'attività fisica e al contempo offre l'occasione di esprimere una serie di comportamenti istintivi legati alla caccia. I giochi e l'introduzione di nuovi esercizi aiutano l'animale ad allenare le capacità di processamento delle informazioni ambientali e la loro elaborazione²³.

Tutte queste indicazioni devono sempre tener conto di eventuali contemporanee patologie mediche che affliggono l'animale e possono limitarne, in vario grado, le capacità motorie e sensoriali¹⁶.

La terapia dietetica si basa su di un'alimentazione equilibrata contenente grandi quantità di frutta e verdura e carente di grassi saturi. La supplementazione di antiossidanti quali vitamine C ed E, carotenoidi, flavonoidi, tocoferolo e selenio garantisce una protezione rispetto al danno ossidativo a carico delle fibre nervose, limitando quindi la produzione e l'accumulo di beta-amiloide; la L-Carnitina e l'acido alfa lipoico migliorano l'efficienza dei mitocondri e, di conseguenza, riducono il rilascio di radicali liberi dell'ossigeno; il Gingko Biloba, inibitore naturale degli enzimi monoamino-ossidasi A e B ha azione antiossidante ed è in grado di aumentare il flusso sanguigno al cervello¹⁰.

Gli acidi grassi omega 3 ed omega 6, contenuti nell'olio di pesce, esplicano un'azione antiinfiammatoria e proteggono le membrane cellulari, al pari di Fosfatidilserina e Fosfatidilcolina, fosfolipidi costitutivi di membrana coinvolti nella trasduzione degli impulsi nervosi; l'attività sinaptica è favorita anche dalla vitamina B6, che contribuisce alla sintesi dei

neurotrasmettitori serotonina, noradrenalina e dopamina²⁵. Questi composti sono contenuti, in varie percentuali e con alcune differenze, in svariati ali-

menti ed integratori registrati per l'uso nel cane e nel gatto²⁶. Esiste, inoltre, una terapia dietetica basata sull'utilizzo dei corpi chetonici come fonte energetica alternativa. Normalmente il cervello usa il 25% del glucosio totale assunto dall'organismo, ma nei soggetti anziani il metabolismo glucidico diventa carente e, in questo contesto, può essere di beneficio l'uso di una dieta ricca in trigliceridi a media catena che, attraverso il metabolismo dei corpi chetonici, garantisca al cervello l'energia di cui necessita per mantenere al meglio le funzioni cognitive²⁶.

Gli animali con Disfunzione Cognitiva sono più predisposti all'insorgenza di problemi comportamentali a causa dell'incapacità di rispondere correttamente agli stimoli conosciuti e a causa della scarsa capacità di adattamento.

L'UTILIZZO DI FARMACI NEI PAZIENTI CON DISFUNZIONE COGNITIVA

Esistono diversi farmaci che possono essere utilizzati nei casi di disfunzione cognitiva, non tutti però sono registrati come specialità veterinarie, per cui è d'obbligo estrema cautela nel loro utilizzo.

La Selegilina è un inibitore selettivo ed irreversibile della Mono-Amino-Ossidasi (MAO) B, prima responsabile del catabolismo di numerose catecolamine, tra cui dopamina, adrenalina, noradrenalina e serotonina¹⁶. Gli Inibitori della MAO determinano un mi-

glioramento della trasmissione nervosa, e sembrano contribuire alla riduzione dei danni ossidativi attraverso due meccanismi: uno diretto, perché eliminano i radicali liberi dell'ossigeno, e uno indiretto, perché aumentano la potenza d'azione degli enzimi Catalasi e Superossido Dismutasi. La dose consigliata per il trattamento della Disfunzione Cognitiva nel cane e nel gatto è 0,5-1 mg/kg una volta al giorno, alla mattina²⁷.

La Propentofillina è un derivato xantinico che induce il rilassamento delle fibre muscolari lisce determinando broncodilatazione e vasodilatazione, con conseguente miglioramento del flusso sanguigno a miocardio ed encefalo. Infine essa esplica azione neuroprotettiva intensificando le difese cellulari nei confronti dei danni ischemici ed ossidativi^{16,27}. Viene comunemente usata nel cane per il trattamento di apatia e letargia nei soggetti anziani ad una dose di 5 mg/kg ogni 12 ore²⁷.

I malati possono trarre vantaggio da una terapia con antidepressivi e ansiolitici, al fine di ridurre l'ansia a cui sono maggiormente soggetti e per migliorare la qualità del sonno.

Gli antidepressivi triciclici più usati sono l'Amitriptilina e la Clomipramina; quest'ultima ha un'azione rivolta prevalentemente sui neuroni serotoninergici e viene usata sia nel cane sia nel gatto, rispettivamente alle dosi di 1-2 mg/kg e 0,25-0,5 mg/kg ogni 12 ore²⁷. In caso di Disfunzione Cognitiva questi farmaci vanno usati con cautela e solo se strettamente necessari, a causa del loro effetto anticolinergico: i neuroni che sfruttano l'Acetilcolina come neurotrasmettitore, nel corso della Disfunzione Cognitiva, vanno infatti incontro a morte per apoptosi, con conseguente riduzione dell'attività colinergica; un ulteriore danno a questa via di trasmissione è inevitabilmente responsabile di un ulteriore peggioramento della condizione clinica^{16,27}.

Gli Inibitori Selettivi del Reuptake della Serotonina (SSRI) aumentano in maniera specifica la trasmissione dei neuroni serotoninergici. La serotonina a livello centrale è coin-

volta nella modulazione del sonno, del dolore e dell'umore; a livello periferico contribuisce al normale funzionamento della peristalsi intestinale e dell'aggregazione piastrinica ed aumenta il tono vascolare. La Sertralina è il più potente tra gli SSRI ed è comunemente usata nell'uomo; nella pratica veterinaria è invece preferita la Fluoxetina, al dosaggio di 0,5-2 mg/kg ogni 12 ore nel cane, 0,5-1 mg/kg ogni 12 ore nel gatto^{21,27}.

Il Buspirone è un ansiolitico della classe degli Azapironi che agisce come agonista serotoninergico; presenta scarsi effetti collaterali e, in particolare, esplica un minore effetto anticolinergico rispetto ad altri farma-

ci, motivo per cui è una ottima scelta come terapia aggiuntiva nel corso di Disfunzione Cognitiva. La dose è 0,5-2 mg/kg 2 o 3 volte al giorno nel cane e 0,5-1 mg/kg 2 volte al giorno nel gatto²⁷.

In alternativa, possono essere impiegate le Benzodiazepine, ansiolitici che agiscono attraverso l'attivazione del trasmettitore inibitorio GABA (Acido Gamma-Amino-Butirrico), cui consegue una riduzione della neurotrasmissione nell'ipotalamo e nel sistema limbico, che è responsabile degli effetti comportamentali. Questi farmaci hanno un'elevata velocità d'azione, particolarmente utile per un uso occasionale, nel breve periodo, ma non dovrebbero essere impiegati giornalmente per lunghi periodi a causa del rischio di indurre dipendenza. Nei pazienti anziani il metabolismo epatico è meno efficiente e alcuni soggetti possono presentare insufficienza epatica; è opportuno dunque optare per Benzodiazepine che non hanno metaboliti intermedi attivi: la scelta dovrebbe ricadere su Lorazepam, alla dose di 0,02-0,1 mg/kg nel cane e 0,5 mg/kg nel gatto, una o due volte al giorno, ed Oxazepam, a 0,04-0,5 mg/kg ogni ora nel cane e 0,2-1 mg/kg, una o due volte al giorno nel gatto²⁷.

La diagnosi di Disfunzione Cognitiva si basa sul rilevamento di comportamenti anomali tipici di degenerazione cognitiva, insorti in età avanzata e peggiorati con l'invecchiamento del soggetto.

Il trattamento della patologia prevede la combinazione di una terapia medica, dietetica e comportamentale, con migliori risultati se intrapresa prima dell'insorgenza dei sintomi.

CONCLUSIONI

È molto importante che il veterinario informi i proprietari dell'esistenza della Disfunzione Cognitiva, sui suoi sintomi caratteristici e sui protocolli terapeutici attualmente esistenti: la collaborazione dei clienti è essenziale, poiché spesso i primi segni possono essere riconosciuti solo da coloro che vivono assieme al soggetto e ne conoscono le abitudini e lo stile di vita.

Tra i farmaci suggeriti ritroviamo gli inibitori della Mono-Amino-Ossidasi che determinano un miglioramento della trasmissione nervosa e sembrano contribuire alla riduzione dei danni eliminando i radicali liberi dell'ossigeno.

La Disfunzione Cognitiva condivide i sintomi con molte altre patologie; la sua diagnosi diventa più probabile qualora diversi dei sintomi elencati si presentano congiuntamente. È evidente che, per ottenere una diagnosi definitiva, è necessario escludere tutte le patologie mediche responsabili di sintomi simili.

L'obiettivo primario della terapia è quello di impedire che le alterazioni neuropatologiche progrediscano, limitando di conseguenza la gravità dei deficit cognitivi, perché i danni insorti a carico delle strutture nervose sono ir-

reversibili: la tempestività dell'intervento terapeutico perciò è essenziale e di questo il proprietario dovrebbe esserne consapevole.

Il protocollo terapeutico dovrebbe essere adattato al singolo caso, considerando che ogni cane e ogni proprietario hanno necessità e priorità individuali e peculiari, e che ciò che è indicato in un caso potrebbe essere addirittura controproducente in un altro; perciò il veterinario deve esporre al proprietario tutti i possibili approcci terapeutici, valutandone i pro e i contro.

La collaborazione dei clienti è essenziale poiché spesso i primi segni possono essere riconosciuti solo da coloro che vivono assieme al soggetto e ne conoscono le abitudini e lo stile di vita.

PUNTI CHIAVE

- La disfunzione cognitiva è una patologia neurodegenerativa senile, simile all'Alzheimer dell'essere umano, caratterizzata da alterazioni progressivamente ingravescenti a carico dell'encefalo dovute a un danno di tipo ossidativo.
- La sintomatologia è variabile relativamente a frequenza, numero e gravità dei segni comportamentali: tra questi si riconoscono il **Disorientamento**, le alterazioni delle **Interazioni sociali**, le alterazioni del ciclo **Sonno-veglia**, l'eliminazione inappropriata (**House soiling**) e le alterazioni dei livelli di **Attività**.
- Il protocollo terapeutico andrebbe stilato caso per caso al fine di rispettare le esigenze e le necessità del paziente e del proprietario prevedendo, quando possibile, una combinazione di modificazioni comportamentali e ambientali, un supporto farmacologico e una modifica-
zione della dieta.

Cognitive dysfunction syndrome in senior pets

Summary

Cognitive dysfunction is a neurodegenerative disorder associated with aging that leads to a decline in higher encephalic functions, including those involved in memory and learning. It is considered similar to Alzheimer's disease in human beings both in symptoms and in pathophysiology. When a geriatric dog is presented with a behavioural problem, the diagnostic process will take the same course as it does in younger animal with a combination of clinical history, physical examination and behavioural observation will be used to determine the diagnosis. Cognitive deterioration is a gradual process, and treatment within the early stages is therefore recommended. Treatment options of age-related behavioral disorders associated with progressive degenerative disease of the central nervous system, consist of three main therapeutic approaches to consider: behavioral modification, nutritional support and pharmacological therapy.

BIBLIOGRAFIA

1. Cory J. Identification and management of cognitive decline in companion animals and the comparisons with Alzheimer disease: A review. *Journal of Veterinary Behavior* 8:291-301, 2013.
2. Barnes LL, Wilson RS, Schneider JA et al. Gender, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology* 60:1777-1781, 2003.
3. Heath S. Behavioral problems in the geriatric pet. In: Horwitz DF, Mills DS. Eds. *BSAVA Manual of Canine and Feline Behavioral Medicine*. Second edition, Gloucester, 2009, pp.135-141
4. Gunn-Moore DA. Cognitive Dysfunction in cats: clinical assessment and management. *Topics in companion animal medicine* 26:17-24, 2011.
5. Evans DA, Bennett DA, Wilson RS et al. Incidence of Alzheimer disease in a biracial urban community: relation to a polipoprotein E allele status. *Archives of Neurology* 60:185-189, 2003,
6. Block ML, Calderon-Garciduenas L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends in Neurosciences* 32:506-516, 2009.
7. Insua D, Suarez ML, Santamarina G et al. Dogs with canine counterpart of Alzheimer's disease lose noradrenergic neurons. *Neurobiology of Aging* 31:625-635, 2010.
8. Gunn-Moore D, Moffat K. Cognitive Dysfunction and the neurobiology of ageing in cats. *Journal of Small Animal Practice* 48:546-553, 2007.
9. Head E, Moffat K, Das P. Beta-amyloid deposition and tau phosphorylation in clinically characterized aged cats. *Neurobiology of ageing* 26:749-763, 2005,
10. Head E, Dowling ALS. Antioxidants in the canine model of human aging. *Biochimica et Biophysica Acta* 1822:685-689, 2011,
11. Yu CH, Song GS, Yhee JY et al. Histopathological and Immunohistochemical Comparison of the Brain of Human Patients with Alzheimer's Disease and the Brain of Aged Dogs with Cognitive Dysfunction. *Journal of Comparative Pathology* 145:45-58, 2011.
12. Sarasa L, Gallego G, Monleón I et al. Cloning sequencing and expression in the dog of the main APP isoforms and some of the enzymes related with their processing. *Neuroscience* 171:1091-1101, 2008.
13. Zhang JH, Sampogna S, Morales FR et al. Age related changes in cholinergic neurons in the laterodorsal and the pedunculo-pontine tegmental nuclei of cats: a combined light and electron microscopic study. *Brain Research* 1052:47-55, 2005.
14. Hebert LE, Scherr PA, McCann JJ et al. Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men? *American Journal of Epidemiology* 153: 132-136, 2001.
15. Kukull WA, Higdon R, Bowen JD et al. Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Archives of Neurology* 59:1737-46, 2002.
16. Landsberg G. Therapeutic options for cognitive decline in senior pets. *Journal of american animal hospital association* 42: 407-413, 2006.
17. Salvin HE, McGreevy PD, Sachdev PS et al. Under diagnosis of canine cognitive dysfunction: A cross-sectional survey of older companion dogs. *The veterinary journal* 184:277-281, 2010.
18. Milgram NM. Neuropsychological function and aging in cat. 15th Annual Conference on Canine Cognition and Aging, 2010.
19. Rofina JE, van Ederen AM, Toussaint MJM, et al. Cognitive disturbances in old dogs suffering from the canine counterpart of Alzheimer disease. *Brain Research* 1069:216-226, 2006.
20. Salvin HE, McGreevy PD, Sachdev PS et al. The canine cognitive dysfunction rating scale (CCDR): A data-driven and ecologically relevant assessment tool. *The Veterinary Journal* 188:331-336, 2011.
21. Landsberg GM, Denenberg S, Araujo JA. Cognitive dysfunction in cats: a syndrome we used to dismiss as 'old age'. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 12 11:837-848, 2010.
22. Cannas S, Talamonti Z, Mazzola S et al. Factors associated with dog behavioral problems referred to a behavior clinic. *Journal of Veterinary Behavior* 24:42-47, 2018,
23. Pittari J, Rodan I, Beekman G, et al. Senior Care Guidelines, American association of feline practitioners, 2009.
24. Seshadri S, Wolf PA, Beiser A et al. Lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease: the impact of mortality on risk estimates in the Framingham Study. *Neurology* 49:1498-1504, 1997
25. Thies W, Bleiler L. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* 9:208-245, 2013.
26. Pan Y. Enhancing Brain Functions in Senior Dogs: A New Nutritional Approach. *Topics in Companion Animal Medicine* 26: 10-16, 2011.
27. Crowell-Davis SL, Landsberg GM. Pharmacology and pheromone therapy. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Behavioural Medicine*. Second edition, ed. D Horwitz, D Mills, BSAVA Publications, Gloucester, 2009, pp. 254-259.



CERCHI-OFFRI LAVORO?

Il servizio è telematico, libero e gratuito. **Vet-Job** prevede l'utilizzo di un archivio on-line compilato e aggiornato dagli stessi medici veterinari che cercano oppure offrono proposte di lavoro. Il portale registra più di 50.000 visite mensili, con una media di 300 annunci al mese.

Per inserire la propria offerta o richiesta di lavoro è necessario la registrazione al servizio. Al termine della registrazione il sistema fornirà all'utente un codice che, insieme alla password, consentirà di accedere all'area riservata per modificare/integrare/rimuovere le proprie inserzioni e la scheda dati personale.

Le inserzioni permangono in rete per 90 giorni; alla scadenza di questo periodo vengono rimosse automaticamente.

Registrazione e condizioni d'uso dettagliate al sito:

<http://www.vetjob.it/>

