

Modificazioni comportamentali in cani con epilessia: uno studio pilota



Introduzione e scopo: l'epilessia, disturbo encefalico caratterizzato da predisposizione a crisi epilettiche ricorrenti, è la problematica neurologica più comune nel cane. In medicina umana, l'epilessia appare connessa allo sviluppo di modificazioni neuro-comportamentali, quali depressione, ansia, deficit d'attenzione/iperattività, disturbi d'umore e psicosi. Nella specie canina, gli studi riguardanti questa correlazione sono pochi. Lo scopo di questo studio pilota è quello di analizzare il comportamento di un campione di cani affetti da epilessia e di valutarne l'evoluzione nel tempo.

Materiali e metodi: venticinque cani affetti da epilessia idiopatica sono stati inclusi nel progetto. Per ciascun soggetto, sottoposto a visita neurologica presso la clinica veterinaria di riferimento, sono stati raccolti dati comportamentali, tramite questionari creati ad hoc, a tempo 0 e a distanza di 1, 3 e 6 mesi. I dati raccolti sono stati sottoposti ad analisi statistica.

Risultati: non è stato riscontrato alcun cambiamento nell'arco del tempo per il comportamento esplorativo, di gioco, rubare oggetti, leccarsi parti corporee, risposta ai comandi ed ai richiami. I comportamenti aggressivi si sono ridotti nel tempo ($p \leq 0.05$). Al contrario, si è rilevato un aumento statisticamente significativo nel tempo ($p \leq 0.05$) del peggioramento comportamentale generale percepito dai proprietari.

Discussione: questo studio pilota ha permesso di evidenziare un peggioramento generale del comportamento dei cani percepito dai proprietari. In quanto fase preliminare di uno studio più ampio, la nostra ricerca si propone di essere un solido punto di partenza per ulteriori raccolte di dati e accertamenti specialistici, per permettere una conoscenza scientificamente più approfondita del fenomeno.

Simona Cannas*
Med Vet, PhD, ECAWBM,
Dipartimento di Medicina
Veterinaria (DIMEVET), Università
degli Studi di Milano

Davide Bertoni,
Med Vet, Dipartimento di Medicina
Veterinaria (DIMEVET), Università
degli Studi di Milano

Francesca Cozzi
Med Vet, PhD DECVN, Clinica
neurologica Veterinaria, Milano

Raffaella Bestonso
Med Vet, medico veterinario
comportamentalista, Grugliasco
(TO)

Rocco Lombardo,
Med Vet, ACVIM (Neurology),
DECVN, Dipartimento di Scienze
veterinarie per la salute, la
produzione animale e la sicurezza
alimentare «Carlo Cantoni»
(VESPA), Università degli Studi di
Milano

Silvia Mazzola
Med Vet, PhD, Dipartimento di
Medicina Veterinaria (DIMEVET),
Università degli Studi di Milano

Clara Palestrini,
Med Vet, PhD, ECAWBM,
Dipartimento di Medicina
Veterinaria (DIMEVET), Università -
degli Studi di Milano

INTRODUZIONE

L'epilessia è il disturbo neurologico più comune nel cane.^{1,2,3} Si tratta di una condizione cronica, caratterizzata da due o più crisi epilettiche (variazioni transitorie e involontarie dello stato neurologico e comportamentale, scatenate da un'eccessiva e afinalistica scarica neu-

ronale) ricorrenti in un periodo di tempo superiore alle 24 ore.⁴

Diversi studi, in medicina umana, hanno evidenziato una correlazione tra l'insorgenza dell'epilessia e lo sviluppo di alterazioni neuro-comportamentali.^{5,6,7} Tra le principali comorbidity psichiatriche in soggetti umani affetti

*Corresponding Author (simona.cannas@unimi.it)

Ricevuto: 17/08/2020 - Accettato: 23/03/2021

da epilessia figurano: depressione, disturbo d'ansia, disturbo dell'umore, disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) e psicosi.^{8,9}

Evidenze recenti suggeriscono che la presenza dell'epilessia, non solo aumenta il rischio di sviluppare disordini neuro-comportamentali, ma che esista anche una correlazione bidirezionale; infatti, la presenza anamnestica di depressione o ansia aumenterebbe il rischio, fino a sette volte maggiore, di sviluppare crisi epilettiche.^{10,11} Alterazioni neuro-comportamentali sono state riportate e studiate anche in diversi modelli d'epilessia in roditori.¹² Le alterazioni neuro comportamentali sono poco indagate in medicina veterinaria, in particolare nella specie canina, dove sono presenti solo pochi studi, i quali hanno rilevato la presenza di alterazioni comportamentali (es. paura, ansia, aggressività, iperattaccamento, percezione alterata, iperattività/eccitabilità, comportamenti apatici, deficit d'attenzione, ecc.) in cani affetti da epilessia idiopatica.^{13,14,15,16,17,18}

Sebbene questa malattia non abbia lo stesso impatto sociale che ha nel genere umano, rappresenta ugualmente, sia per il cane sia per i proprietari, una grave problematica (economica, sociale, sanitaria ed emotiva) in grado di danneggiare pesantemente la qualità di vita e il rapporto uomo-animale.¹⁹

Scopo di questo lavoro è approfondire la correlazione tra l'epilessia e lo sviluppo di alterazioni neuro-comportamentali, asserzione supportata da diversi lavori in medicina umana e pochi in veterinaria.

Partendo da questi presupposti, abbiamo voluto indagare l'evoluzione temporale del comportamento di un campione di cani affetti da epilessia, attraverso la compilazione di questionari comportamentali appositamente redatti. L'obiettivo è quello di verificare l'esistenza della correlazione tra epilessia e modificazioni comportamentali, così da incentivare in futuro una collaborazione tra Medico Veterinario neurologo e Medico Veterinario comportamentalista. Tale collaborazione potrebbe rivelarsi fondamentale al fine di informare e rendere maggiormente consapevoli i proprietari su come il comportamento del proprio cane epilettico possa evolversi, così da averne un maggior controllo e migliorare la qualità di relazione uomo-animale, permettendo un adeguato intervento terapeutico e comportamentale.

MATERIALI E METODI

In quanto studio pilota, si è deciso di includere in questa indagine i soggetti visitati per epilessia presso alcune cliniche di Milano e Torino i cui proprietari hanno dato

il consenso per partecipare al progetto.

La diagnosi di epilessia primaria è stata ottenuta con livello Tier I o Tier II, secondo le linee guida.²⁰

La ricerca è stata svolta tra gennaio 2019 e maggio 2020. Ai proprietari dei cani selezionati è stato sottoposto, per via telefonica o telematica, un questionario di base, strutturato con 36 domande, al fine di raccogliere informazioni generali, di anamnesi sanitaria e comportamentale. Le domande consentivano di ottenere anche dati riguardanti la gestione quotidiana, il comportamento esplorativo, di riposo, di gioco, l'aggressività, la presenza di comportamenti inappropriati e/o compulsivi del cane ed informazioni specifiche sulla malattia del soggetto (età in cui si è verificata la prima crisi, tipologia, comportamenti pre- e post-ictali, sintomi ictali, terapia farmacologica antiepilettica, effetti collaterali terapeutici).

A distanza di un mese dalla compilazione del questionario di base, i proprietari sono stati ricontattati telefonicamente o tramite e-mail per la compilazione di un questionario di follow-up. Tale questionario si componeva di 19 domande, il cui scopo era quello di monitorare e/o rilevare alterazioni dello stato di salute fisico e comportamentale del soggetto (indicando eventuali nuove crisi epilettiche, eventuali miglioramenti o peggioramenti del comportamento del cane, eventuali modificazioni del trattamento farmacologico antiepilettico). Lo stesso questionario di follow-up è stato riproposto per altre due volte, a distanza di 3 e 6 mesi dalla compilazione del questionario di base.

I dati raccolti sono stati inseriti in un database e sottoposti ad analisi statistica descrittiva, per valutare la distribuzione di frequenza delle risposte. Inoltre, per analizzare se i comportamenti dei cani cambiassero nel tempo e l'effetto stesso del tempo sui comportamenti, sono stati utilizzati i test di Friedman e il test di Wilcoxon. Le differenze sono state considerate statisticamente significative con $p \leq 0.05$.

Ai proprietari di 25 cani con epilessia è stato sottoposto un questionario di base e tre di follow-up (dopo 1, 3 e 6 mesi) contenenti informazioni generali, anamnesi sanitaria e comportamentale.

RISULTATI

Descrizione del campione

Il campione sperimentale di questo studio era costituito da 25 cani con diagnosi di epilessia primaria (ottenuta con livello Tier I o Tier II, secondo le linee guida²⁰), che presentavano crisi da tempo variabile: 13 soggetti da circa 1-2 mesi e 12 soggetti da diversi anni, (specificatamente 8 soggetti da circa 1-3 anni e 4 soggetti da circa 5 anni);

12 soggetti erano in monoterapia con fenobarbitale o levetiracetam e 11 erano in terapia con l'associazione di più farmaci, tra cui quelli precedentemente descritti e benzodiazepine, bromuro di potassio e gabapentin. I pazienti sono stati monitorati mediante fenobarbitalemie ed esecuzione di esami ematobiochimici ogni 3-6 mesi.

I soggetti del nostro campione erano in maggioranza incroci (32%, n=8); l'8% era rappresentato da Chihuahua (n=2), Border Collie (n=2), Labrador Retrievers (n=2) e Maltese (n=2) e infine un solo soggetto per le seguenti razze: Bassotto, Barboncino, Bulldog Inglese, Galgo Spagnolo, Golden Retriever, Jack Russell, Pastore belga, Setter e Whippet. Non sono state rilevate differenze nella taglia dei soggetti, che si distribuivano equamente nelle tre taglie considerate (grande, media, piccola). La maggioranza dei soggetti era di sesso maschile (32%, n=8 maschi interi e 28%, n=7 maschi castrati), mentre le femmine erano 32% (n=8) sterilizzate e 8% (n=2) intere. Il 44% (n=11) del campione aveva un'età compresa tra i 6 e i 10 anni, il 44% (n=11) tra i 13 mesi e i 5 anni, l'8% (n=2) inferiore ai 12 mesi e solo un soggetto aveva più di 10 anni.

In merito all'età d'insorgenza della prima crisi epilettica, nel 68% (n=17) dei casi essa si era verificata ad un'età compresa tra gli 1 e i 5 anni, nel 20% (n=5) oltre i 5 anni, nell'8% (n=2) tra i 6 e i 12 mesi e solo un soggetto prima dei 6 mesi d'età.

Dal campione preso in esame è risultato che il 52% (n=13) dei cani presentava comportamenti quali tendenza a nascondersi, fissare il vuoto, disorientamento, irrequietezza, andatura incerta, ricerca del proprietario, vocalizzazioni, ecc., durante il periodo pre-ictale.

Al 23,3% dei cani è stata diagnosticata una forma di paura, fobia, ansia o aggressività e oltre alla terapia comportamentale il 28,6% seguiva una terapia farmacologica con fluoxetina.

Per quanto riguarda la sintomatologia ictale, i cani appartenenti allo studio presentavano sintomi multipli tra i quali: salivazione (80%, n=20), perdita di coscienza e contrazioni muscolari (72%, n=18), pedalamo arti (68%, n=17), tremori e perdita di urina/feci (68%, n=17), irrigidimento (56%, n=14). La maggior parte dei cani (88%, n=22) presentava comportamenti post-ictali, quali: disorientamento, aggressività, paura, continua ricerca del proprietario, vocalizzazioni, depressione del sensorio, cecità temporanea.

Il 92% (n=23) dei casi seguiva, al momento della compilazione del primo questionario, un trattamento farmacologico antiepilettico.

Dei 25 soggetti facenti parte del campione, il 28% (n=7)

era stato visitato in passato da un medico veterinario comportamentista, che aveva effettuato diagnosi di paura e fobia, ansia e aggressività intra e interspecifica; in 3 soggetti la visita comportamentale era stata effettuata prima dell'insorgenza delle crisi e in 4 soggetti dopo. Oltre alla terapia comportamentale, 2 soggetti seguivano una terapia farmacologica a base di fluoxetina, altri due soggetti assumevano integratori alimentari a base di melatonina, fiori australiani e fiori di Bach.

Variazioni nel tempo

Relativamente agli effetti collaterali dovuti al trattamento farmacologico antiepilettico (tra cui depressione, poliuria, polidipsia, polifagia, irritabilità e aggressività), si è notata una loro diminuzione statisticamente significativa nel tempo (Friedman $p \leq 0.05$), passando da una percentuale del 72% (n=18) del questionario di base al 8% (n=2) del terzo follow-up (Wilcoxon $p \leq 0.05$).

Gli atteggiamenti aggressivi si sono ridotti significativamente nel tempo, ma i proprietari hanno riportato un peggioramento statisticamente significativo nel tempo del comportamento generale del loro cane.

Delle molteplici variabili comportamentali prese in considerazione, le seguenti non si sono modificate nell'arco dei 6 mesi: il rispondere ai richiami e ai comandi (manifestato rispettivamente dall'80%, n=20 e 72%, n=18 dei soggetti), giocare con l'uomo (100% dei soggetti, n=25), giocare con altri cani (72% dei soggetti, n=18), rubare oggetti (manifestato dal 28% dei soggetti, n=7).

I cani che presentavano comportamenti distruttivi verso oggetti sono diminuiti nel tempo (Friedman $p = 0.052$), passando dal 24% (n=6) del questionario di base al 12% (n=3) nel terzo follow-up.

Gli atteggiamenti aggressivi (Fig. 1) si sono ridotti significativamente nel tempo (Friedman $p \leq 0.05$). In particolare, dal 76% (n=19) dei cani con atteggiamenti aggressivi del questionario di base si è passati al 60% (n=15) dell'ultimo follow-up. È da sottolineare che i cani a cui era stata diagnosticata, tramite visita con un veterinario comportamentista, una forma di aggressività non hanno presentato nessun miglioramento nell'atteggiamento aggressivo.

I proprietari, in base alla loro percezione del comportamento generale del cane, hanno riportato un peggioramento, che è apparso statisticamente significativo nel tempo (Friedman $p \leq 0.05$), con una percentuale del 12% (n=3) al primo follow-up, per arrivare al 64%

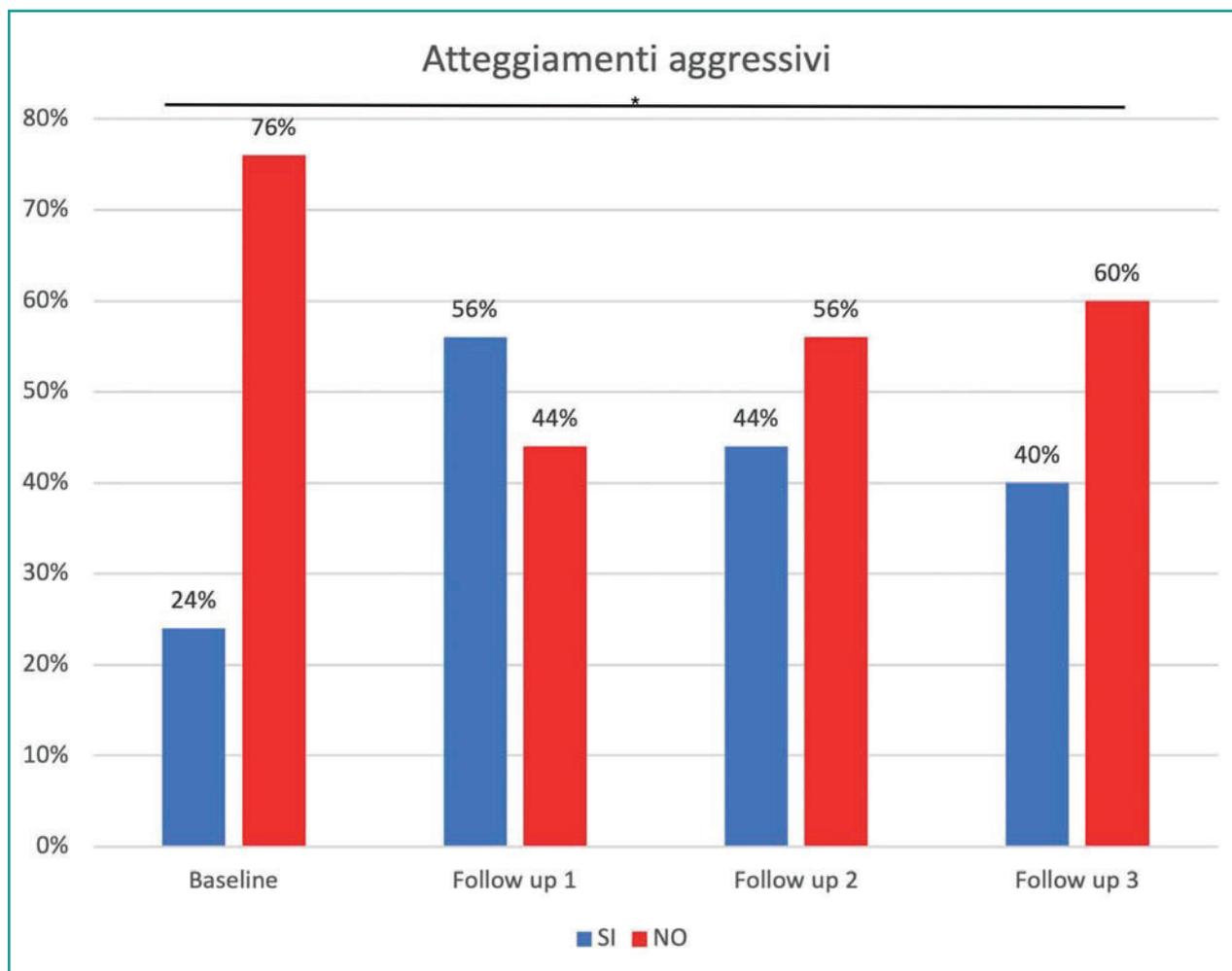


Figura 1 - Rappresentazione grafica, in percentuale, dell'andamento temporale degli atteggiamenti aggressivi dei cani appartenenti al campione; *=($p \leq 0.05$).

($n=16$) nell'ultimo (Wilcoxon $p \leq 0.05$) (Fig. 2).

DISCUSSIONE

Il presente studio preliminare si proponeva di descrivere le caratteristiche di un campione di 25 cani affetti da epilessia, di valutarne il comportamento, le variazioni di questo nel tempo e l'eventuale correlazione con la malattia. I soggetti più rappresentati nel campione erano maschi, sia interi sia castrati. In letteratura è stata riscontrata una prevalenza del sesso maschile nei soggetti epilettici, ma non è stata riportata nessuna spiegazione per questa prevalenza.²¹ L'effetto degli ormoni sessuali sulle crisi epilettiche è ben documentato negli esseri umani: l'estradiolo ne determina un incremento, mentre il progesterone pare avere un effetto protettivo; il ruolo degli androgeni è invece controverso. I pochi studi nel cane sono concentrati sul ruolo degli ormoni femminili e confermano i dati della letteratura umana.^{21,22} In medicina umana, il genere è stato identificato come fattore di rischio per lo sviluppo di depressione in pazienti epilettici: i maschi infatti hanno una maggior probabilità di sviluppa-

re questa comorbidity rispetto alle femmine.²³ Simile correlazione è stata individuata anche in medicina veterinaria, nella quale i cani maschi, a seguito dello sviluppo dell'epilessia, hanno presentato un maggior incremento di comportamenti apatici, iperattaccamento e percezione alterata rispetto alle femmine.¹³

La sintomatologia *pre-ictale*, *ictale* e *post-ictale* dei cani oggetto del nostro studio è in linea con quanto riportato in letteratura.^{2,4,24,25,26} Secondo quanto descritto, i cani epilettici sviluppano deficit d'attenzione, iperattività/eccitabilità e comportamenti apatici;^{13,15} nella nostra ricerca, non è stata rilevata una modificazione del *comportamento esplorativo, di gioco, della risposta ai comandi ed ai richiami* dei cani appartenenti al campione.

I comportamenti di *rubare oggetti* e *leccarsi parti corporee* non si sono modificati nel tempo, al contrario, quello di *distuggere oggetti* ha subito una riduzione statisticamente significativa. Tali comportamenti sono spesso indice della presenza di stress e si riscontrano facilmente in soggetti affetti da ansia generalizzata, ansia da separazione o disturbi compulsivi. I nostri dati sono apparentemente

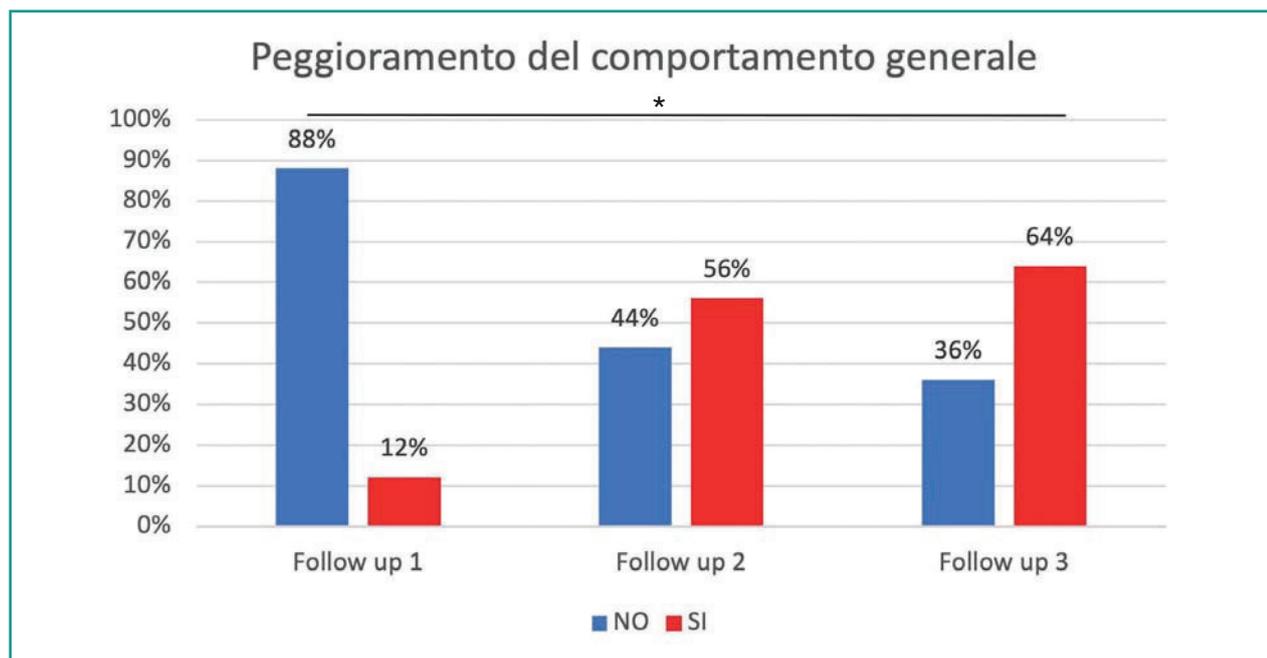


Figura 2 - Rappresentazione grafica, in percentuale, dell'aumento del peggioramento comportamentale nel tempo dei cani appartenenti al campione; *($p < 0.05$).

in contrasto con la letteratura, secondo la quale i cani epilettici sviluppano modificazioni comportamentali legate all'ansia.^{13,14} È importante sottolineare, però, che una piccola percentuale di cani appartenenti al campione, aventi la tendenza a leccarsi/mordersi eccessivamente parti corporee, presentava *autotraumatismi* già al questionario iniziale.

Un'altra ipotesi da valutare è anche che la riduzione del comportamento di distruggere oggetti potrebbe essere legata alla sedazione che talvolta inducono i farmaci anticonvulsivanti, anche se è vero che tra gli effetti collaterali che sono diminuiti nell'arco dei sei mesi c'era la depressione del sensorio.

Lo stress e l'ansia riducono la soglia epilettogena determinando quindi un effetto negativo su un cane epilettico; allo stesso modo, l'epilessia può incrementare lo stato di ansia di un soggetto.

Elemento importante da tenere in considerazione è che il nostro campione era costituito da soggetti che presentavano crisi epilettiche da tempo variabile da qualche mese a diversi anni e questo può aver influito sulla manifestazione dei diversi comportamenti presi in considerazione. Infatti, i proprietari dei cani che convivevano col problema dell'epilessia da anni (che nel nostro campione sono 12) e quindi ormai stazionari in quelle che sono le manifestazioni ad essa correlate, potevano giustamente non vedere cambiamenti nel comportamento

nei sei mesi di osservazione dello studio.

Nella nostra ricerca è stata rilevata una riduzione statisticamente significativa nel tempo degli *atteggiamenti aggressivi* (es. ringhi, tentativi di morso, morsi, ecc.), al contrario di quanto descritto da Shihab *et al.*, 2011, che hanno riportato reazioni aggressive in soggetti epilettici, se manipolati e approcciati da persone o cani a loro sconosciuti.¹³ Anche in questo caso parte di questo aspetto può essere spiegato con il fatto che almeno la metà dei cani conviveva con l'epilessia da anni, portando a una stabilizzazione in positivo dei comportamenti aggressivi. Per i cani che presentavano le crisi da pochi mesi, la terapia farmacologica per l'epilessia può aver agito positivamente nell'arco dei sei mesi di follow up, riducendo lo stato di ansia e stabilizzando il comportamento.¹⁷

La maggior parte dei proprietari ha notato un peggioramento del *comportamento generale* del proprio cane epilettico, in accordo con quanto riportato in letteratura, secondo cui i cani epilettici sviluppano modificazioni comportamentali legate ad una percezione alterata (es. abbaiare senza una causa apparente, inseguire ombre, fissare il vuoto, ecc.), ipertaccamento e disturbi cognitivi.^{13,14}

Sebbene i nostri risultati non mostrino significativo cambiamento nel comportamento nell'arco di sei mesi dal primo questionario, è importante sottolineare che una parte dei cani appartenenti al campione, il 28% circa, è stata sottoposta in passato a visite comportamentali specialistiche, con diagnosi di paura e fobia, ansia, aggressività intraspecifica e interspecifica. La percentuale di pro-

blemi comportamentali da noi rilevata risulta nettamente inferiore a quella evidenziata da Shihab *et al.*, dove era pari al 71%.¹³ La discrepanza potrebbe essere dovuta all'incapacità dei proprietari nell'individuare segni clinici riferibili a tali problemi comportamentali e quindi nel riconoscere la necessità di un consulto veterinario specialistico.^{17,27} In circa un terzo dei soggetti affetti da tali problematiche comportamentali è stata prescritta la fluoxetina, come supporto alla terapia comportamentale. La fluoxetina è un inibitore selettivo del reuptake della serotonina (SSRI), di cui l'*International League Against Epilepsy* (ILAE) sconsiglia l'utilizzo in cani epilettici, per via di una possibile inibizione del citocromo p450, che influirebbe sulla farmacocinetica di alcuni farmaci antiepilettici come il fenobarbitale.^{28,29} Tuttavia, nel nostro studio tale interazione non è stata rilevata.

Lo stress e l'ansia sono sicuramente negativi su soggetti epilettici, in quanto riducono la soglia epilettogena in medicina umana;^{10,11} allo stesso tempo, l'epilessia può incrementare lo stato di ansia di un soggetto, che può da un momento all'altro, senza preavviso, subire una crisi. È possibile che i farmaci utilizzati per ridurre le crisi epilettiche agiscano anche in maniera positiva sullo stress e l'ansia, riducendo la frequenza delle crisi e l'imprevedibilità delle stesse per un individuo.¹⁸

Nella gestione delle crisi epilettiche del cane sta emergendo la necessità di fornire a questi pazienti una buona qualità di vita, non solo attraverso un controllo farmacologico, ma anche mediante interventi comportamentali, proprio nell'ottica di ridurre le comorbidità legate al disturbo.³⁰

I risultati preliminari sin ora ottenuti non permettono di trarre conclusioni esaustive, ma si ritiene l'argomento di grande interesse scientifico, come dimostrato dai vari studi effettuati in medicina umana.

Nella gestione dei pazienti epilettici sta emergendo la necessità di fornire a questi soggetti una buona qualità di vita, non solo attraverso un controllo farmacologico ma anche mediante interventi comportamentali.

Un grosso limite del nostro studio è dato dal fatto che i cani del nostro campione erano eterogenei rispetto al tempo di insorgenza della prima crisi rendendo difficile poter individuare correttamente i cambiamenti comportamentali in soggetti che presentavano l'epilessia da diversi anni e allo stesso tempo compararli con quelli in cui invece l'epilessia era stata diagnosticata da pochi mesi. Il nostro lavoro, in quanto studio pilota, aveva lo scopo di effettuare un'indagine esplorativa iniziale della situazione, includendo così tutti i soggetti reclutati in quel-

l'arco di tempo, i cui proprietari avessero acconsentito a partecipare al progetto.

Le conoscenze relative a questo argomento in medicina veterinaria, soprattutto nella specie canina, sono ridotte e parziali e per studi futuri gli autori intendono allargare il campione in esame, partire da un baseline comune per tutti i soggetti (prima visita neurologica o inizio della terapia anticonvulsivante) ed aumentare il tempo dei follow-up, con l'obiettivo di ottenere un quadro complessivo più ampio sulla popolazione canina epilettica, una maggior verosimiglianza e un'adeguata significatività statistica.

Gli aspetti che gli autori hanno in programma di sviluppare riguardano la raccolta di gruppi omogenei di pazienti in relazione a fascia di età e razza, terapia farmacologica e cronicità della stessa. Sarà interessante inoltre approfondire l'effetto dell'età sulla correlazione di disturbi epilettici e problematiche comportamentali in studi futuri; in medicina umana l'età di insorgenza delle crisi epilettiche sembra avere un'influenza sul comportamento: infatti i bambini affetti da epilessia sembrano essere più a rischio di sviluppare anomalie comportamentali.³¹ La stessa cosa è stata messa in luce dallo studio di Jokinen¹⁵ sui cani. Va inoltre ricordato che è nota la tendenza, nei pazienti affetti da epilessia, a un precoce decadimento cognitivo.³²

Sarebbe interessante valutare anche il diverso modo di relazionarsi dei proprietari con i cani malati di epilessia rispetto all'atteggiamento verso soggetti sani, che potrebbe influenzare il comportamento dei cani stessi.

Per quanto riguarda l'influenza delle terapie farmacologiche sulla comparsa di disturbi del comportamento in questi pazienti, è noto che sia le crisi stesse che i farmaci antiepilettici possono costituire in sé fattori in grado di spiegare il fenomeno¹⁷. Pertanto, sarà di estremo interesse analizzare soggetti non ancora in terapia, separatamente da quelli già trattati e per questi ultimi valutare quale farmaco antiepilettico è utilizzato o se sono in politerapia: è bene infatti ricordare che alcuni farmaci antiepilettici possono avere attività ansiolitica o viceversa ansiogenica.^{17,18,30,33}

ETHICAL STATEMENT

Tutti gli animali si sono recati presso le cliniche neurologiche per visite veterinarie specialistiche e non per la finalità del nostro studio. Pertanto, gli autori dichiarano che: "secondo la legislazione italiana, in base al D.Lgs. 4 marzo 2014, n. 26 (GU SG n.61; 14-03-2014), che recepisce la Direttiva 2010/63 /U.E., relativa alla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici, e la Decisione C.E. 29 ottobre 2012, rinnovata con il protocollo n. 02-2016, questo studio non richiede l'approvazione formale del Comitato Etico, in quanto raccoglie dati non sensibili attraverso questionari somministrati ai pro-

prietari di animali condotti in cliniche per controlli veterinari di routine. I proprietari sono stati informati in dettaglio della ricerca e hanno firmato e rilasciato un consenso informato completo”.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori vogliono ringraziare tutti i proprietari di cani che hanno partecipato volontariamente a questo studio.

PUNTI CHIAVE

- Diversi studi hanno evidenziato una correlazione tra l'insorgenza dell'epilessia e lo sviluppo di alterazioni neuro-comportamentali.
- Nella nostra ricerca i proprietari hanno rilevato una riduzione statisticamente significativa nel tempo degli atteggiamenti aggressivi ma un peggioramento generale del comportamento del cane.
- Il 23% circa dei cani del nostro studio è stato sottoposto a visite comportamentali specialistiche, con diagnosi di paura e fobia, ansia, aggressività intraspecifica e interspecifica.
- Lo stress e l'ansia sono sicuramente negativi su soggetti epilettici, riducendo la soglia epilettogena e allo stesso tempo l'epilessia può incrementare lo stato di ansia di un soggetto.
- Le conoscenze relative a questo argomento nella specie canina sono ridotte e parziali, è perciò intenzione degli autori portare avanti questo progetto con l'obiettivo di ottenere un quadro complessivo più ampio sulla popolazione canina epilettica e sul suo comportamento.

Behavioural changes in dogs with epilepsy: a pilot study

Summary

Introduction and aim: *Epilepsy, a chronic brain disease characterized by the recurrence of epileptic seizures, is the most common neurological problem in dogs. In human medicine, epilepsy appears to be linked to the development of neurobehavioral changes, such as depression, anxiety, attention-deficit/hyperactivity, mood disorders, and psychosis. There are few studies in dogs on this topic. The pilot study aims to analyse the behaviour of a sample of dogs suffering from epilepsy and to evaluate its evolution over time.*

Materials and methods: *Twenty-five dogs with idiopathic epilepsy were included in the project. Questionnaires collecting behavioural data were administered to the owner of each subject, who underwent a neurological examination at the reference veterinary clinic, at time 0, and after 1, 3, and 6 months. The data collected were subjected to statistical analysis.*

Results: *No changes were found over time for exploratory behaviour, playing, stealing objects, licking body parts, response to commands, and recalls. Aggressive behaviour was reduced over time ($p \leq 0.05$). On the contrary, there was a statistically significant increase over time ($p \leq 0.05$) in the general behavioural worsening perceived by owners.*

Discussion: *This pilot study showed a general worsening of dog owners' perceived behaviour. As a preliminary phase of an extensive study, our research aims to be a solid starting point for further data collection and specialized investigations, to allow a scientifically accurate knowledge of the phenomenon.*

BIBLIOGRAFIA

1. Kearsley-Fleet L, O'Neill DG, Volk HA *et al.* Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK. *Veterinary Record* 172(13):338, 2013.
2. Chandler K. Canine epilepsy: What can we learn from human seizure disorders? *The Veterinary Journal* 172: 207-217, 2006.
3. Monteiro R, Adams V, Keys D *et al.* Canine idiopathic epilepsy: prevalence, risk factors and outcome associated with cluster seizures and status epilepticus. *Journal of Small Animal Practice* 53: 526-530, 2012.
4. Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJJ *et al.* International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Veterinary Research* 11:182, 2015.
5. Tellez-Zenteno JF, Matijevic S, Wiebe S. Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada. *Epilepsia*, 46: 1955-1962, 2005.
6. Austin JK, Caplan R. Behavioral and psychiatric comorbidities in pediatric epilepsy: toward an integrative model. *Epilepsia*, 48:1639-1651, 2007.
7. Hermann B, Seidenberg M, Jones J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: Can a natural history be developed? *The Lancet Neurology* 7: 151-160, 2008.
8. Prueter C, Norra C. Mood disorders and their treatment in patients

- with epilepsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 17: 20-28, 2005.
9. LaFrance Jr WC, Kanner A M, Hermann B. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Neurobiol* 83: 347-383, 2008.
 10. Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E *et al*. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Annals of Neurology* 59: 35-41, 2006.
 11. Kanner AM. Depression and epilepsy: a new perspective on two closely related disorders. *Epilepsy Currents* 6: 141-146, 2006.
 12. Heinrichs SC, Seyfried TN. Behavioral seizure correlates in animal models of epilepsy: A road map for assay selection, data interpretation, and the search for causal mechanisms. *Epilepsy & Behavior* 8: 5-38, 2005.
 13. Shihab N, Bowen J, Volk HA. Behavioral changes in dogs associated with the development of idiopathic epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 21: 160-167, 2011.
 14. De Risio L, Newton R, Freeman J *et al*. Idiopathic Epilepsy in the Italian Spinone in the United Kingdom: Prevalence, Clinical Characteristics, and Predictors of Survival and Seizure Remission. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29: 917-924, 2015.
 15. Jokinen TS, Tiira K, Metsähonkala L *et al*. Behavioral Abnormalities in Lagotto Romagnolo Dogs with a History of Benign Familial Juvenile Epilepsy: A Long-Term Follow-Up Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29: 1081-1087, 2015.
 16. Patterson EE. Epileptogenesis and Companion Animals. *Companion Animal Medicine* 28: 42-45, 2013.
 17. Watson F, Rusbridge C, Packer RMA *et al*. A review of treatment options for behavioural manifestations of clinical anxiety as a comorbidity in dogs with idiopathic epilepsy. *The Veterinary Journal* 238: 1-9, 2018.
 18. Packer RMA, De Risio L, Volk Ha. Investigating the potential of the antiepileptic drug imepitoin as a treatment for co-morbid anxiety in dogs with idiopathic epilepsy. *BMC Veterinary Research* 13:90, 2017. Doi: 10.1186/s12917-017-1000-0
 19. Wessmann A, Volk HA, Parkin T *et al*. Evaluation of Quality of Life in Dogs with Idiopathic Epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28: 510-514, 2014.
 20. Hülsmeier VA, Fischer A, Mandigers PJJ *et al*. International Veterinary Epilepsy Task Force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs. *BMC Veterinary Research* 11:175, 2015. DOI 10.1186/s12917-015-0463-0
 21. Van Meervenve SAE, Volk HA, Matiasek K *et al*. The influence of sex hormones on seizures in dogs and humans. *Veterinary Journal* 201:15-20, 2014.
 22. Van Meervenve SAE, Volk HA, Van Ham LML. Association between estrus and onset of seizures in dogs with idiopathic epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29: 251-253, 2015.
 23. Dudra-Jastrzebska M, Andres-Mach MM, Luszczki JJ *et al*. Mood disorders in patients with epilepsy. *Pharmacological Reports* 59: 369-378, 2007.
 24. Packer RMA, Volk HA. Epilepsy beyond seizures: a review of the impact of epilepsy and its comorbidities on health-related quality of life in dogs. *Veterinary Record* 177: 306-315, 2015.
 25. Moore SA. A clinical and diagnostic approach to the patient with seizures. *Topics in Companion Animal Medicine* 28: 46-50, 2013.
 26. De Risio L, Platt S. *Canine and Feline Epilepsy: Diagnosis and Management*. Wallingford (Oxfordshire), CABI, 2014.
 27. Tami G, Gallagher A. Description of the behaviour of domestic dog (*Canis familiaris*) by experienced and inexperienced people. *Applied Animal Behaviour Science* 120: 159-169, 2009.
 28. Kerr M, Mensah S, Besag F *et al*. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*, 52: 2133-2138, 2011.
 29. Bhatti SFM, De Risio L, Muñana K *et al*. International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Veterinary Research* 11:176, 2015.
 30. Erath JR, Nessler JN, Riese F *et al*. Behavioral Changes Under Levetiracetam Treatment in Dogs. *Frontiers in Veterinary Science* 7:169, 2020. Doi: 10.3389/fvets.2020.00169
 31. McDermott S, Mani S, Krishnawami S. A population-based analysis of specific behavior problems associated with childhood seizures. *Journal of Epilpsy* 8:110-8, 1995. Doi: 10.1016/0896-6974(95)00019-A
 32. Packer RMA, McGreevy PD, Salvin HE *et al*. Cognitive dysfunction in naturally occurring canine idiopathic epilepsy. *Plos One* 8: 1-20, 2018.
 33. Levitin H, Hague DW, Ballantyne KC *et al*. Behavioral Changes in Dogs with Idiopathic Epilepsy Compared to Other Medical Populations. *Frontiers in Veterinary Science* 6: 396, 2019. Doi: 10.3389/fvets.2019.00396