



# UNIVERSITÀ DI PARMA

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICO-VETERINARIE**  
*Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Medicina Veterinaria*

**LA DISFUNZIONE COGNITIVA DEL CANE ANZIANO:  
UNA PATOLOGIA SOTTODIAGNOSTICATA**

**CANINE COGNITIVE DYSFUNCTION IN SENIOR DOG:  
AN UNDERDIAGNOSED DISEASE**

**Relatore:**

*Chiar.mo Prof. Ezio BIANCHI*

**Correlatore:**

*Chiar.ma Prof.ssa Clara PALESTRINI*

**Laureanda:**  
Isabella TIRELLI

**ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022**



# Sommario

<b>ABSTRACT</b> .....	<b>4</b>
<b>RIASSUNTO</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUZIONE</b> .....	<b>6</b>
<b>CAPITOLO 1 - ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO</b> .....	<b>8</b>
LE CELLULE DEL TESSUTO NERVOSO .....	8
CENNI DI ANATOMIA .....	9
CICLO SONNO – VEGLIA .....	11
SISTEMA LIMBICO .....	12
MEMORIA.....	12
<b>CAPITOLO 2 - EZIOPATOGENESI DELLA DISFUNZIONE COGNITIVA</b> .....	<b>14</b>
PATOFISIOLOGIA DELLA CCD.....	14
DISFUNZIONE COGNITIVA – UOMO E CANE A CONFRONTO.....	19
<b>CAPITOLO 3 - SEGNALEMENTO, ANAMNESI E SEGNI CLINICI</b> .....	<b>20</b>
SEGNALEMENTO E FATTORI DI RISCHIO .....	20
ANAMNESI E SEGNI CINICI.....	22
<b>CAPITOLO 4 - DIAGNOSI DI DISFUNZIONE COGNITIVA</b> .....	<b>28</b>
APPROCCIO DIAGNOSTICO E DIAGNOSI DIFFERENZIALI.....	28
VISITA CLINICA .....	32
ESAMI COLLATERALI.....	33
VISITA NEUROLOGICA.....	34
DIAGNOSTICA AVANZATA - RISONANZA MAGNETICA.....	36
VISITA COMPORTAMENTALE .....	39
QUESTIONARI SPECIFICI PER LA DIAGNOSI DI DISFUNZIONE COGNITIVA .....	41
<i>Check-list di Landsberg</i> .....	41
<i>Canine Cognitive Dysfunction Rating Scale - CCDR</i> .....	43
<i>CAanine DEmentia Scale – CADES</i> .....	45
<b>CAPITOLO 5 – TRATTAMENTO E PROGNOSI</b> .....	<b>47</b>
TERAPIA FARMACOLOGICA .....	47
<i>Inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO)</i> .....	47
<i>Derivati xantini e derivati alcaloidi</i> .....	48
<i>Antidepressivi triciclici (TCA)</i> .....	48
<i>Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI)</i> .....	49
<i>Altri farmaci</i> .....	49
TERAPIA DIETETICA E DI INTEGRAZIONE .....	51

TERAPIA COGNITIVO – RELAZIONALE E MODIFICAZIONE AMBIENTALE.....	54
FOLLOW-UP E PROGNOSI .....	56
NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE .....	57
<b>CONCLUSIONI.....</b>	<b>58</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>61</b>

## ABSTRACT

Canine Cognitive Dysfunction (CCD) is a neurodegenerative disorder characterized by the pathological aging of the brain and has several common points with Alzheimer's disease in humans. It is common in older dogs, particularly when they became 8-9 years old and, due to the longer life expectancy in dogs nowadays, it is becoming a widespread disease in veterinary medicine.

The neuropathological changes at the base of CCD include oxidative damage, linked with the deposition of  $\beta$ -amyloid protein and significant vascular disease. The  $\beta$ -amyloid plaques execute a neurotoxic effect on the brain tissue, leading to neuronal loss e brain atrophy, with serious changes regarding the level of the neurotransmitters and the mitochondria functions.

Dogs with CCD display signs of behavioral changes that can be included in the acronym **DISHAAL**: **D**isorientation, altered **I**nteraction with humans and animals, altered **S**leep cycle, **H**ouse soiling, altered level of **A**ctivity (excessive or apathy), **A**nxiety, and deficit in **L**earning.

The diagnosis of Canine Cognitive Dysfunction is a complex process, that requires the exclusion of the differential diagnosis for the clinical signs reported by the owner. Many underlying diseases affecting older dogs can cause signs like those linked with CCD. For this purpose, the partnership between the general practice clinician, a specialist in neurology, and a veterinary doctor expert in behavioral medicine is fundamental. The screening tests include blood work, imaging exams, and advanced diagnostic imaging such as MRI (*Magnetic Resonance Imaging*).

A fundamental piece of the diagnostic process is the administration of questionnaires regarding the patient's behavioral changes to the owners; thus, is possible to quantify the seriousness of the disease and intervene in the most supportive way for the dog.

The treatment consists of three main points. First, a pharmacological therapy, focused on the neurotransmitter levels, is associated with a dietary enrichment with MCT (*Medium Chain Triglycerides*) and other substances. The third piece consists of cognitive-behavioral therapy, based on changes in the owner's home and the relationship between the patient and its owner.

Even with a specific and complete therapeutic plan is not possible to cure CCD, anyway, this action can improve the health and the quality of life of the dog, slowing the worsening of the brain damage and the clinical signs.

## RIASSUNTO

La Disfunzione Cognitiva del cane anziano (*Canine Cognitive Dysfunction – CCD*) è una patologia neurodegenerativa caratterizzata dall'invecchiamento patologico dell'encefalo e presenta diversi punti in comune con l'Alzheimer umano. È comune nei cani anziani, in particolare una volta raggiunti gli 8-9 anni di età e, visto l'aumento dell'aspettativa di vita del cane al giorno d'oggi, sta diventando una patologia molto diffusa nel panorama medico-veterinario.

I cambiamenti neuropatologici alla base della CCD includono il danno ossidativo, unito alla deposizione di proteina  $\beta$ -amiloide e a un importante danno vascolare. Le placche  $\beta$ -amiloide presentano un effetto neurotossico per il tessuto nervoso, causando quindi perdita di tessuto sano e atrofia cerebrale, con importanti cambiamenti nei livelli di neurotrasmettitori nervosi e nella funzionalità mitocondriale.

I cani affetti da CCD mostrano segni di cambiamenti comportamentali che possono essere racchiusi nell'acronimo **DISHAAL**: **D**isorientamento, **I**nterazione con uomo e animali, **S**onno disturbato, **H**ouse soiling, **A**ttività modificati (eccessiva o apatia), **A**nsia, **L**earning.

La diagnosi di Disfunzione Cognitiva è un processo complesso, che comporta l'esclusione di tutte le altre diagnosi differenziali per i segni clinici riportati dal proprietario. Sono diverse le patologie concomitanti nei cani anziani che possono mimare i segni associati alla CCD. A questo scopo, è necessaria la collaborazione tra Medico Veterinario generalista, un neurologo e un Medico Veterinario esperto in comportamento animale. I test da condurre prevedono esami del sangue, diagnostica per immagini e, in particolare, esami di diagnostica per immagini avanzata come la risonanza magnetica (*MRI – Magnetic Resonance Imaging*).

Una parte fondamentale dell'iter diagnostico consiste nella somministrazione di questionari ai proprietari riguardanti i cambiamenti comportamentali del proprio animale; in questo modo è possibile quantificare la gravità della patologia e intervenire supportando nella maniera più adeguata il cane.

Il trattamento consiste di tre punti fondamentali. In primo luogo, una terapia farmacologica, concentrata sull'azione a livello di neurotrasmettitori nervosi, associata ad un'integrazione dietetica principalmente con trigliceridi a media catena e altre sostanze. La terza componente prevede una terapia cognitivo-comportamentale, fondata su cambiamenti nella casa dove vive l'animale e a livello di relazione cane-proprietario.

Anche con questo piano terapeutico specifico e completo non è possibile curare la CCD, tuttavia è possibile migliorare la salute e la qualità di vita dell'animale, rallentando la progressione del danno cerebrale e dei segni clinici.

## INTRODUZIONE

Negli ultimi anni la Medicina Veterinaria ha assunto un'importanza sempre maggiore, in quanto sempre più famiglie accolgono nelle loro case animali domestici e sono disposte ad offrire loro le migliori cure possibili. Allo stesso tempo, l'aumento della disponibilità, per diverse realtà veterinarie, di tecniche e attrezzature diagnostiche sempre più avanzate, ha permesso una maggior precocità di diagnosi di numerose patologie e un loro trattamento più efficace. Per questo motivo, al giorno d'oggi l'aspettativa di vita degli animali domestici è molto aumentata, tanto da andare a delineare le basi per la creazione di una nuova branca della Medicina Veterinaria, la geriatria<sup>2</sup>.

Invecchiare di per sé non rappresenta una malattia, ma comprende una serie di modificazioni biologiche a livello dell'organismo animale, così come umano, che hanno come esito una minor duttilità e adattabilità dell'animale nel fronteggiare gli stimoli esterni e nel compiere le normali performaces<sup>17</sup>. Allo stesso tempo i cambiamenti che avvengono a livello organico possono determinare l'insorgenza di patologie, che vanno perciò tenute in considerazione e, eventualmente, gestite nella maniera più adatta<sup>54</sup>.

Tra gli apparati più impattati da quella che può essere chiamata la *fragilità omeostatica* caratteristica del paziente anziano, va considerato il sistema nervoso centrale (SNC). A questo livello l'invecchiamento può presentarsi come un processo fisiologico che accade in tutti gli animali, uomo compreso, oppure come un invecchiamento *non di successo*, dove si innesca un processo patologico degenerativo che porta con sé diverse alterazioni e segni clinici<sup>6</sup>. In questo caso si può parlare di Disfunzione Cognitiva del cane anziano (Canine Cognitive Dysfunction – CCD).

Questa patologia si caratterizza per i segni clinici tipici della demenza in soggetti considerati anziani, quindi in maniera generica i cani che hanno più di 8 anni d'età circa. La sua diffusione viene stimata attorno al 14.2%, anche se la reale diagnosi a livello veterinario rientra in cifre nettamente minori – si parla di 1.9% circa<sup>29</sup>. Da qui nasce lo scopo di questa tesi: offrire una panoramica sulla CCD, sottolineando il valore che il cane, seppur anziano, deve mantenere nell'ottica familiare così come in quella veterinaria, col fine ultimo di aumentare il tasso di diagnosi e migliorare sempre di più la sua gestione, nonché promuovere uno stile di vita preventivo.

Si è presa dunque in considerazione l'eziopatogenesi della Disfunzione Cognitiva, in modo tale da andare ad approfondire meglio gli aspetti biochimici che sono alla base delle alterazioni organiche

e, di conseguenza comportamentali della patologia. Successivamente l'attenzione verrà spostata sul segnalamento, ovvero come si presentano e come arrivano all'attenzione del Medico Veterinario i cani affetti da CCD. Questi elementi, uniti ad una buona anamnesi sono tasselli fondamentali, che aiutano a capire quali cambiamenti ha subito l'animale e che impatto hanno avuto sulla sua routine. Parlare con il proprietario in maniera chiara e dettagliata è fondamentale quando si affrontano i disordini dell'età geriatrica, in quanto è facile sottovalutare piccoli cambiamenti o alterazioni nel comportamento del cane.

Una volta ottenuto un sospetto diagnostico fondato su segnalamento, anamnesi e segni clinici, il compito del Medico Veterinario è quello di stilare un corretto protocollo diagnostico, che permette quindi l'esclusione di altre patologie concomitanti che possono spiegare i segni riportati. L'esecuzione di prelievi ematici, nonché di valutazioni specialistiche come visita neurologica e comportamentale sono imprescindibili se si vuole seguire un percorso corretto dal punto di vista medico. Questo permette di arrivare a fare una diagnosi di CCD, seppur non di certezza in quanto non è possibile *in vivo*, il più possibile realistica e coerente con la realtà clinica dell'animale.

A questo punto inizia la sfida più complicata per il Medico Veterinario: l'impostazione di un protocollo terapeutico. Lo scopo deve essere gestire i sintomi di Disfunzione Cognitiva e rallentarne la progressione: purtroppo non è possibile fare di più, in quanto, vista la natura degenerativa della patologia, attualmente non si è in grado di curare l'animale.

Generalmente è un ruolo che si affida a una figura specialistica come il Medico Veterinario esperto in Comportamento animale, in modo tale che, eventualmente supportato da altre figure, possa garantire le migliori soluzioni pensate in maniera specifica per quell'animale. Infatti, non esistono protocolli precostituiti, ma proprio come ogni uomo è diverso dall'altro, lo stesso vale per gli animali. Le scelte terapeutiche vanno effettuate sulla base del cane, della famiglia in cui è accolto e della situazione clinica ed emotiva che vi ruota attorno. In linea generale è possibile distinguere tre diversi fronti per quanto riguarda la terapia della CCD: un approccio farmacologico, una terapia dietetica e di integrazione e infine, una gestione cognitivo-relazionale che si focalizza sul rapporto uomo-animale e sulle modificazioni ambientali che è possibile istituire.

La figura del Medico Veterinario ricopre un ruolo importantissimo in questo contesto, considerando la diagnosi, la gestione di questa patologia e il supporto che deve essere fornito al proprietario di un animale disfunzionale.

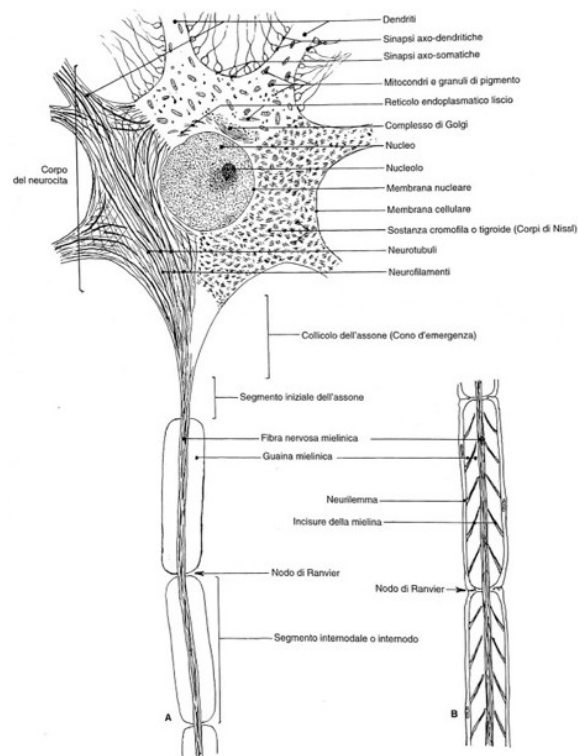


# CAPITOLO 1 - ANATOMIA E FISILOGIA DEL SISTEMA NERVOSO

Il sistema nervoso è l'insieme degli organi e delle strutture specializzate che permettono di interpretare e trasmettere segnali tra le diverse parti dell'organismo, in modo tale da coordinare le sue funzioni, siano esse volontarie o involontarie.

## Le cellule del tessuto nervoso

L'unità funzionale del sistema nervoso è rappresentata dal neurone, cellula costituita da un corpo centrale o pironoforo, che contiene il nucleo, e da diversi prolungamenti citoplasmatici, come visibile in **Figura 1.1**. Questi ultimi, a loro volta, si possono suddividere in assoni, che si occupano di trasmettere le informazioni a partire dal neurone verso altre destinazioni o altre cellule, e dendriti, che invece ricevono le informazioni e le conducono al pironoforo<sup>3</sup>.



**Figura 1.1:** Schema della struttura di un neurocita. L'assone e la sua guaina mielinica sono rappresentati in A nel Sistema Nervoso Centrale e in B in un nervo<sup>3</sup>.

I diversi neuroni sono poi collegati da un complesso sistema di sinapsi, dove dalla cellula nervosa vengono rilasciati neurotrasmettitori in grado di diffondere alla cellula bersaglio e in particolare ai suoi recettori. In questo modo si induce una modificazione del potenziale di membrana che può esitare in una inibizione o eccitazione della cellula bersaglio<sup>31</sup>.

Il tessuto nervoso si compone inoltre di altre cellule fondamentali, le cellule gliali. Nel loro insieme svolgono un ruolo trofico e di sostegno.

Tra queste è possibile distinguere gli astrociti, presenti in numero maggiore, che oltre al ruolo sopra detto pare ricoprono anche funzioni cruciali, tra cui fornire un contributo alla barriera emato-encefalica e provvedere alla degradazione glicolitica del glucosio a lattato, utilizzato poi dai neuroni a scopi energetici per il metabolismo ossidativo.

Tra le cellule gliali si riconoscono poi gli oligodendrociti e le cellule di Schwann, rispettivamente presenti nel sistema nervoso centrale e periferico. La loro funzione corrisponde alla formazione di mielina, che va a rivestire gli assoni in modo tale da garantire una maggiore velocità di conduzione. Infine, sono presenti le cellule della microglia, il cui compito è fagocitare i detriti cellulari a livello del sistema nervoso centrale<sup>31</sup>.

## **Cenni di anatomia**

Dal punto di vista anatomico il sistema nervoso si suddivide in sistema nervoso centrale (SNC) e sistema nervoso periferico (SNP).

Concentrandosi sul SNC, questo si compone di midollo spinale, encefalo e meningi.

Il midollo spinale rappresenta il collegamento tra encefalo e sistema nervoso periferico e funziona inoltre come importante stazione di relay per molti riflessi<sup>31</sup>. Si localizza nel canale vertebrale ed è rivestito dalle meningi, protetto dal liquido cefalorachidiano. A lato del midollo emergono le radici dei nervi spinali.

Cranialmente il midollo spinale è in connessione, tramite il tronco encefalico, con l'encefalo, che a sua volta si trova nella cavità cranica, protetto da meningi e liquido cefalorachidiano.

Il tronco encefalico è composto da midollo allungato, ponte e mesencefalo, ed è responsabile, tramite i nuclei presenti nelle prime due strutture, del controllo dell'attività cardiaca, della pressione e della circolazione sanguigna, così come delle attività digestive e respiratorie.

Dorsalmente al tronco encefalico si trova il cervelletto, costituito da due emisferi cerebrali e dal verme, impari e mediano. La funzione principale di questa struttura è controllare e correggere i movimenti corporei mediante un continuo confronto tra i movimenti programmati e quelli effettivamente compiuti<sup>31</sup>. Questo compito viene svolto tramite l'invio di segnali correttivi alle

parti di corteccia cerebrale che si occupano del movimento muscolare, così come ai nuclei di tronco encefalico.

Cranialmente al tronco encefalico è possibile trovare il diencefalo, le cui spesse pareti laterali costituiscono il talamo, stazione di passaggio per le informazioni sensitive provenienti da diverse parti dell'organismo. Il pavimento del diencefalo corrisponde invece all'ipotalamo, l'interfaccia tra sistema nervoso e sistema endocrino, in quanto controlla la maggior parte delle ghiandole endocrine dell'organismo tramite la produzione di neurormoni. Rappresenta inoltre il principale centro di regolazione del sistema nervoso autonomo, ovvero quella parte di sistema nervoso che si occupa della vita vegetativa. Al di sotto dell'ipotalamo è presente la ghiandola ipofisi, fondamentale per la regolazione del sistema endocrino.

Il tetto del diencefalo è costituito dalla ghiandola pineale o epifisi, struttura particolarmente importante per la regolazione dei ritmi circadiani.

La parte più grande del sistema nervoso centrale, nella maggior parte dei mammiferi è rappresentata dalla neocorteccia, responsabile di specifiche capacità di analisi, interpretazione e risposta delle informazioni relative all'ambiente provenienti soprattutto dal talamo. Fanno eccezione le informazioni olfattive, che nei mammiferi più evoluti vengono ricevute ed elaborate del rinencefalo, nella parte più ventrale del cervello.

Il cervello completamente sviluppato è formato dagli emisferi cerebrali, due unità quasi completamente separate ma provviste di connessioni nervose trasversali di collegamento, localizzate nel corpo calloso.

Ogni emisfero si costituisce di lobi, ovvero il lobo frontale, parietale, temporale ed infine occipitale, suddivisi tra loro da solchi.

A livello degli emisferi la sostanza grigia, ovvero l'insieme di cellule nervose e fibre nervose amieliniche, va a costituire la corteccia. La sostanza bianca è data invece dall'insieme di fibre nervose mieliniche. La corteccia cerebrale rappresenta la parte dell'encefalo responsabile dell'esperienza cosciente delle sensazioni (percezione), del controllo volontario dei movimenti del corpo e di altre attività cognitive<sup>31</sup>. A sua volta si può dividere in diverse zone a seconda della funzione ed è possibile costruire una mappa di queste diverse aree: si individuano delle aree corticali primarie, che prendono il nome di corteccia visiva, acustica, somatosensitiva e motoria.

A lato di queste aree primarie è possibile identificare delle zone la cui stimolazione evoca una risposta più complessa: nell'uomo prende il nome di corteccia associativa e presenta ancora funzioni poco conosciute. Una rappresentazione della corteccia cerebrale umana è fornita in

***Figura 1.2.***

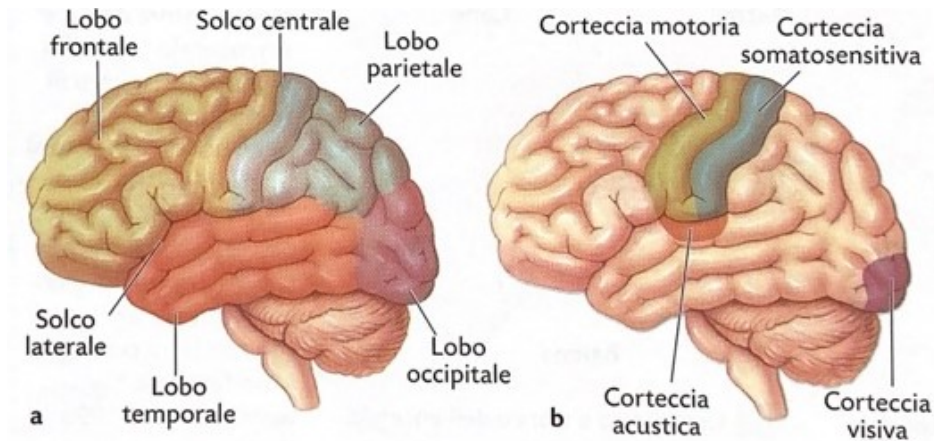


Figura 1.2: Lobi della corteccia cerebrale umana (a). Mappa delle aree corticali primarie della corteccia cerebrale umana (b)<sup>31</sup>.

Una caratteristica fondamentale delle aree corticali primarie è rappresentata dalla loro organizzazione somatotopica, ovvero ciascuna area presenta una mappa di tutta la superficie corporea, ma questa si presenta distorta, ovvero le aree che hanno funzioni particolarmente importanti sono rappresentate da una parte della corteccia estesa in modo non proporzionale. Questo accade per esempio a livello di corteccia somatosensitiva e motoria e nell'uomo prende il nome di *homunculus sensitivo* e *homunculus motorio*. Allo stesso modo è quindi individuabile il *felunculus* per il gatto e il *cannunculus* per il cane<sup>31</sup>.

### Ciclo sonno – veglia

Si può definire il sonno come uno stato naturale di incoscienza dal quale l'individuo può essere svegliato grazie a stimoli esterni. Il ciclo sonno-veglia è un ritmo circadiano controllato dal nucleo soprachiasmatico: la veglia, infatti, richiede l'attività del sistema reticolare attivante del tronco encefalico, ovvero aggregati di nuclei coinvolti proprio in questo processo. Da qui comunica con il talamo e la corteccia cerebrale, ricevendo informazioni dalle vie sensoriali e motorie. Si deduce quindi che sia l'addormentamento che il risveglio non sono processi passivi, bensì eventi regolati da interazioni complesse tra nuclei del tronco encefalico ed ipotalamo<sup>31</sup>.

In particolare, il nucleo soprachiasmatico ipotalamico viene sincronizzato su un periodo di 24h grazie alla melatonina prodotta dalla ghiandola pineale o epifisi, andando così a costituire un verso e proprio ritmo circadiano<sup>31</sup>.

La melatonina è un ormone la cui secrezione è influenzata soprattutto dall'alternarsi di luce e buio, in quando i suoi picchi produttivi sono durante le ore notturne, mentre si registrano valori minimi durante il giorno.

L'attività elettrica dell'encefalo determina differenze di potenziale elettrico tra le diverse aree, queste possono essere registrate e andare a formare un elettroencefalogramma (EEG), il quale permette quindi di registrare la funzionalità elettrica della corteccia cerebrale. L'attività di un animale da sveglia prevede un EEG con onde di ampiezza relativamente bassa e frequenza elevata, mentre con la transizione tra veglia e sonno leggero, fino al sonno profondo, si assiste ad un progressivo aumento dell'ampiezza e diminuzione della frequenza<sup>31</sup>.

## **Sistema limbico**

Il sistema limbico è rappresentato da un anello di strutture prosencefaliche interconnesse che circondano il tronco dell'encefalo e comprendono aree della corteccia cerebrale, nuclei cerebrali come l'amigdala e alcune parti dell'ipotalamo, oltre che l'ippocampo<sup>31</sup>.

Corrisponde al principale centro delle emozioni e delle modalità di comportamento che risultano essere essenziali per le connessioni socio-sessuali e per la sopravvivenza stessa.

L'ipotalamo è considerato il centro di coordinazione del sistema nervoso autonomo, per cui, visto che viene inserito anche tra le strutture limbiche, si intuisce la stretta interconnessione dei due circuiti.

Lo sviluppo del sistema limbico dell'uomo è simile a quello degli altri mammiferi, quindi è ipotizzabile che abbiano emozioni paragonabili a quelle umane, forse a un livello più inconscio<sup>31</sup>.

## **Memoria**

La memoria può essere definita come la capacità di conservare e recuperare le informazioni<sup>31</sup>.

Sulla base della durata può essere classificata in memoria immediata, di lavoro e a lungo termine. Le informazioni che vengono conservate tramite i primi due tipi di memoria dipendono dall'attività elettrica temporanea che si genera nelle reti neuronali. La memoria immediata conserva i dati ottenuti per pochi secondi, solo pochi di questi passano nella memoria di lavoro, dove possono essere utilizzati per prendere decisioni e risolvere problemi nell'arco di alcuni minuti. La memoria a lungo termine, invece, ha una durata molto diversa, che può andare da un giorno a tutta la vita, in quanto si basa sull'alterazione prolungata dell'efficacia delle sinapsi specifiche. Questa alterazione consiste di modificazioni fisiche o chimiche nei neuroni e forse anche nelle cellule gliali<sup>31</sup>.

Dal punto di vista qualitativo, invece, la memoria può essere classificata in memoria procedurale, episodica e semantica. La memoria procedurale si occupa soprattutto dei movimenti e del “come” compiere determinate azioni, mentre la memoria episodica fornisce informazioni riguardo “cosa” è avvenuto e agli oggetti. Nell’uomo si può identificare anche la memoria semantica, che si riferisce al sapere e ai significati che l’individuo conosce; similmente è presente anche nel cane e gli permette di riuscire in specifici test ricordandosi in maniera specifica cosa viene testato e cosa no<sup>50</sup>.

Un ruolo fondamentale viene assunto dall’ippocampo, struttura che rientra nel sistema limbico; l’ippocampo è cruciale nel compiersi della transizione tra memoria a breve termine – ovvero immediata o di lavoro – e memoria a lungo termine.

Una forma particolare di memoria episodica è rappresentata dalla memoria spaziale: grazie a un acuto senso della direzione e della posizione, l’animale può determinare momento per momento la sua posizione relativamente agli oggetti noti dell’ambiente<sup>31</sup>. In questo tipo di memoria entrano in gioco sia l’ippocampo che aree della corteccia specifiche. La memoria spaziale è un meccanismo molto importante e complesso per tutti gli animali, in quanto associa luoghi specifici a diversi tipi di informazioni sensoriali<sup>50</sup>. Negli ultimi anni è cresciuto l’interesse verso la capacità specifica del cane di avere memoria spaziale e soprattutto della sua evoluzione nel tempo, con il progredire della vita dell’animale.

## CAPITOLO 2 - EZIOPATOGENESI DELLA DISFUNZIONE COGNITIVA

La disfunzione cognitiva, nel cane come nell'uomo, è una patologia legata all'invecchiamento patologico dell'encefalo<sup>36</sup>. L'invecchiamento in sé è un processo fisiologico, interessa tutti gli esseri viventi e fa parte degli stadi della vita di un animale, si parla di stadio geriatrico.

È possibile però differenziare tra un invecchiamento “di successo” e un invecchiamento “non di successo”: nel primo caso il soggetto presenta buone condizioni di salute mentale e fisica, si relaziona con altri, fa attività, prova interesse verso ciò che lo circonda; al contrario un invecchiamento non di successo prevede una disorganizzazione emotiva e cognitiva, con comportamenti alterati e senso di disagio<sup>43,44</sup>.

Il punto di confine tra l'invecchiamento cerebrale fisiologico e quello patologico è rappresentato dal passaggio da un semplice rallentamento delle attività psicomotorie ad una vera e propria alterazione dei processi cognitivi<sup>54</sup>.

Se nell'uomo le alterazioni possono precedere di diversi anni la presentazione clinica, nel cane è stato visto come le modificazioni strutturali intervengano in maniera più precoce a carico dell'encefalo, attorno agli 8-11 anni di età. Questo in particolare a livello di corteccia prefrontale, mentre la regione dell'ippocampo è spesso interessata in maniera più tardiva, verso gli 11 anni<sup>36</sup>.

### Patofisiologia della CCD

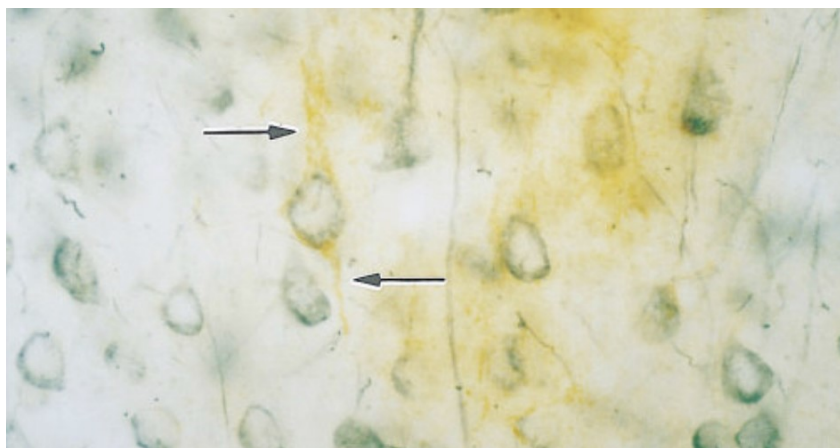
La patofisiologia della disfunzione cognitiva canina (Canine Cognitive Dysfunction – CCD) comprende un danno cerebrale vascolare unito all'accumulo di proteina  $\beta$ -amiloide, dove un processo favorisce il progredire dell'altro e viceversa<sup>9</sup>. Così come nell'uomo, l'encefalo ha un fabbisogno energetico elevato, elemento che lo rende fortemente vulnerabile allo stress ossidativo, per diversi meccanismi: è un organo con minor capacità rigenerativa, con uno spiccato utilizzo di acidi grassi polinsaturi e con una quantità inferiore di enzimi antiossidanti endogeni<sup>36</sup>.

L'invecchiamento cellulare nel caso di animali disfunzionali va a ad accompagnarsi a un processo infiammatorio di basso grado, sterile, considerato sub-clinico, detto *inflammaging*<sup>43</sup>. Questo può andare ad alterare il naturale equilibrio che si crea tra sostanze pro-ossidanti e antiossidanti (vitamina A, E, C, superossido dismutasi, catalasi, glutatione perossidasi), causando quindi uno shift verso la produzione di radicali liberi e, di conseguenza, un danno ossidativo. Allo stesso

tempo, nel paziente geriatrico, il sistema linfatico è meno efficiente: di conseguenza, anche a livello del SNC, sarà minore la capacità di gestire e smaltire tutti i metaboliti che altrimenti sarebbero pericolosi per la salute dei tessuti<sup>44</sup>.

Il danno ossidativo parte in primis dai mitocondri, che quindi iniziano a perdere la loro capacità di generare energia cellulare e metabolizzare glucosio<sup>9</sup>. I cambiamenti a carico delle strutture mitocondriali sono al centro della patogenesi della CCD e consistono di modificazioni sia morfologiche che funzionali, dove si interviene anche sull'espressione genica<sup>9</sup>. Nel complesso i mitocondri risultano meno funzionali, più sensibili al danno ossidativo e meno capaci di diminuire l'effetto neurotossico dato dall'accumulo di  $\beta$ -amiloide.

La risposta dell'organismo all'insorgenza del danno ossidativo corrisponde ad un aumento della produzione di  $\beta$ -amiloide, una proteina con importante attività antiossidante che però viene prodotta in quantità tali da accumularsi a livello cerebrale. In particolare, la  $\beta$ -amiloide tende ad aggregarsi a formare delle placche neuritiche, dette anche placche senili, localizzate nel tessuto cerebrale soprattutto a livello di corteccia prefrontale e ippocampo, così come nelle pareti dei vasi sanguigni<sup>36</sup>. La forma più comune di  $\beta$ -amiloide insolubile a livello di tessuto cerebrale è la forma costituita da 42 aminoacidi,  $A\beta_{42}$ <sup>9</sup> ed è stato visto come vi sia una relazione esponenziale tra la quantità di  $A\beta_{42}$  che si deposita e il declino delle funzioni cerebrali canine<sup>55</sup>.



*Figura 2.1: Accumuli di proteina  $\beta$ -amiloide, indicati dalle frecce, localizzati a carico sia del dendrite apicale che dell'assone basale di un neurone<sup>8</sup>*

La costituzione di placche neuritiche fa sì che da antiossidante la proteina  $\beta$ -amiloide diventi invece neurotossica, causando fenomeni di apoptosi cellulare con conseguente atrofia soprattutto a carico di corteccia e ippocampo. Si instaura un processo infiammatorio a cui seguono fenomeni



di neo-vascularizzazione e ipertrofia delle pareti vasali con processi fibrotici, contribuendo al danno cerebro-vascolare: si parla di *cerebrovascular amyloid angiopathy* (CAA)<sup>9</sup>.

Oltre a questi fenomeni, l'infiammazione causa anche la fosforilazione della Proteina Tau, proteina coinvolta nella formazione del citoscheletro neuronale<sup>36</sup>. Il processo a carico di questa sostanza nel cane ne determina l'accumulo intra-neuronale a livello di placche senili o in depositi diffusi. La patofisiologia dell'Alzheimer umano, invece, prevede uno step ulteriore: la Proteina Tau fosforilata va a legarsi ai microtubuli delle cellule nervose e della glia in maniera anomala, andando quindi a costituire le cosiddette *neurofibrillary tangles*. I microtubuli sono sostanze normalmente presenti nel SNC e tra le loro funzioni si ritrova anche quella di eliminare i cataboliti: nel momento in cui sono legati dalla Proteina Tau fosforilata i microtubuli tendono a sgretolarsi, venendo meno alla loro funzione.

Diversi studi negli anni hanno messo in evidenza come in realtà nell'encefalo canino non siano presenti le *tangles* caratteristiche della malattia umana: questo fatto viene visto da alcuni autori come una prova discapito delle teorie che identificano la Disfunzione Cognitiva del cane come simile all'Alzheimer umano e quindi anche come modello di studio. In realtà un'altra spiegazione può essere rivista nelle diverse aspettative di vita delle due specie: è possibile che anche nel cane, proprio perché presente la Proteina Tau fosforilata in forma di accumulo intra-neuronale, vi possano essere gli estremi per la formazione delle stesse strutture, ma il soggetto non vive a sufficienza<sup>9</sup>.

Oltre che la deposizione di  $\beta$ -amiloide, i neuroni dei cani anziani presentano un contenuto maggiore di lipofuscina e corpi apoptotici, con segni evidenti di degenerazione assonale<sup>54</sup>.

Nell'encefalo del cane anziano si riscontrano dei cambiamenti specifici a livello neuro-anatomico, quali riduzione della massa cerebrale complessiva con atrofia cerebrale, aumento dello spazio ventricolare, assottigliamento e restringimento delle circonvoluzioni corticali, microemorragie ed occasionalmente macroemorragie e ipertrofia e iperplasia della microglia<sup>9</sup>.

Nel complesso, quindi, le anomalie strutturali che possono interessare il cervello di un cane disfunzionale comprendono:

- Atrofia cerebrale con riduzione della massa cerebrale complessiva;
- Aumento dello spazio ventricolare;
- Assottigliamento e restringimento delle circonvoluzioni corticali;
- Microemorragie, eventualmente macroemorragie;

- Ipertrofia e iperplasia della microglia;
- Angiopatia amiloide cerebrale con fibrosi delle pareti vasali;
- Diminuzione dell'irrorazione ematica al cervello;
- Accumulo di sostanza amiloide a livello neuronale con perdita di funzionalità.

Nel progressivo danno cerebrale e conseguente disfunzione cognitiva oltre al graduale danno ossidativo intervengono anche specifici cambiamenti a livello neurochimico.

Da un lato, all'aumentare dell'età si assiste alla diminuzione dei livelli di acetilcolina, dopamina, norepinefrina e acido gamma-aminobutirrico (GABA). Tra queste variazioni, quella a carico dell'acetilcolina pare essere correlata in modo più stretto con soggetti disfunzionali<sup>9</sup>.

Allo stesso modo si è osservata anche la carenza di dopamina, dovuta soprattutto ad un aumento dell'attività degli enzimi MAO B (monossidasi di tipo B), responsabili proprio del suo catabolismo<sup>54</sup>. Questo dato è importante in quanto la dopamina è un neurotrasmettitore necessario per l'ippocampo e la memoria. Ne deriva quindi che il bagaglio di ricordi dell'individuo può essere intaccato, in particolare si è visto come venga penalizzata la memoria episodica e procedurale, nel caso dell'uomo anche quella semantica<sup>44</sup>.

Ma questa non rappresenta l'unica variazione neurochimica riscontrabile nei pazienti affetti da disfunzione cognitiva: si è visto come è possibile che si instauri un disequilibrio tra i neurotrasmettitori eccitatori e inibitori, con uno stato di ipereccitabilità neuronale<sup>9</sup>. Situazioni particolari come nel caso dello stress cronico, infatti, possono causare un massivo rilascio di glutammato, che a sua volta induce l'attivazione di MMP-9, enzima gelatinasi-B, della famiglia delle proteinasi della matrice extracellulare, che si occupa di tagliare proteine di adesione cellulare<sup>11,44</sup>. Questo influisce sulle sinapsi cellulari, andando ad intaccare tutto il processo di plasticità sinaptica, che è invece fondamentale per i processi di apprendimento e costituzione di ricordi. Nel lungo termine questa disomogeneità favorisce il declino completo delle funzioni cognitive, instaurando un meccanismo circolare che si autoalimenta.

Un argomento che ad oggi è oggetto di molti studi è il ruolo del microbiota sulla funzionalità cerebrale e sull'invecchiamento non di successo. I detriti cellulari e i prodotti nocivi che derivano dai componenti microbici dell'organismo (disbiosi o *leaky gut syndrome*) hanno un ruolo importante nell'instaurarsi del neuro-inflammaging. Nell'uomo si sta ponendo un forte accento sul microbiota intestinale, in quanto, è dimostrata la correlazione tra inflammaging e invecchiamento

cognitivo: si pensa quindi che soggetti con disbiosi possano sviluppare in futuro patologie neurodegenerative.

Allo stesso modo si sta cercando di valutare se queste informazioni possano essere traslate anche nell'ambito canino e, in particolare, nel caso del cane disfunzionale. In linea generale con l'aumentare dell'età viene osservata una costante decrescita della diversità del microbiota.

A cambiare però non è solo la quantità ma anche la qualità e la composizione: è stato visto come soggetti con uno stato di invecchiamento non di successo, quindi con test comportamentali positivi per demenza o errori di memoria, presentino una percentuale di Actinobatteri maggiore nei campioni fecali rispetto a cani della stessa età con funzioni cognitive normali<sup>20</sup>.

In età avanzata il sistema immunitario non riesce ad essere così efficiente e si osservano diversi cambiamenti, come una ridotta attivazione della microglia antinfiammatoria a livello di SNC e SNP, con invece eccessiva attivazione della microglia pro-infiammatoria. A questo meccanismo consegue una forte liberazione di citochine pro-infiammatorie, che nel lungo termine portano a un importante danno neuronale.

In recenti studi in ambito di Medicina Umana, si è visto come il microbiota in disequilibrio causi una maggiore lassità delle giunzioni intercellulari, con conseguente passaggio di batteri e citochine nel torrente circolatorio. Ne consegue uno stato infiammatorio di basso grado che colpisce il SNC, da cui possono derivare nel tempo sia sintomi di patologie neurodegenerative che di patologie comportamentali<sup>44</sup>.

## **Disfunzione cognitiva – uomo e cane a confronto**

Il cane è ormai considerato un valido modello per diverse patologie umane, in particolare ad oggi viene utilizzato anche per gli studi sulla geriatria, proprio per caratteristiche che lo avvicinano all'uomo: durata di vita sempre maggiore, rischio naturale di sviluppare demenza e condivisione dello stesso ambiente del padrone umano<sup>20,47</sup>.

L'Alzheimer è la forma più comune di demenza degenerativa presente nell'essere umano, colpisce 700 mila persone solo in Italia.

Come visto sopra, a livello eziopatogenetico vi sono diverse similarità tra la Disfunzione Cognitiva Canina e l'Alzheimer, in particolare il processo di danno ossidativo e la deposizione di placche di proteina  $\beta$ -amiloide, con l'aggiunta nella specie umana della costituzione delle *neurofibrillary tangles*.

Un'altra frontiera che pare rivestire un ruolo centrale in entrambe le specie, come descritto, è rappresentata dal microbiota intestinale, in particolare da come la disbiosi possa avere effetti sullo sviluppo di demenza senile.

Quindi, nel complesso, delle anomalie a livello cerebrale comuni a uomo e cane sono:

- Patologie cerebrovascolari;
- Accumulo di sostanza  $\beta$ -amiloide;
- Danno ossidativo cerebrale;
- Disfunzione mitocondriale neuronale;
- Danno neuronale eccitotossico mediato dal glutammato;
- Metabolismo neuronale del glucosio non funzionale;
- Disfunzione della microglia;
- Disfunzione degli astrociti<sup>9</sup>.

Questo è ciò di cui si è a conoscenza ad oggi, ma sono in corso diversi studi, sia sul versante umano che canino, proprio per caratterizzare meglio le singole patologie e soprattutto per approfondire l'utilizzo di ciascuna come modello per studiare l'altra.

Il cane vive la sua vita inserito nello stesso ambiente del suo proprietario, con gli stessi stimoli ambientali e spesso anche sociali, motivo per cui la relazione uomo - cane potrebbe rivelarsi utile non solo dal punto di vista comportamentale, ma anche dal punto di vista medico e medico veterinario.

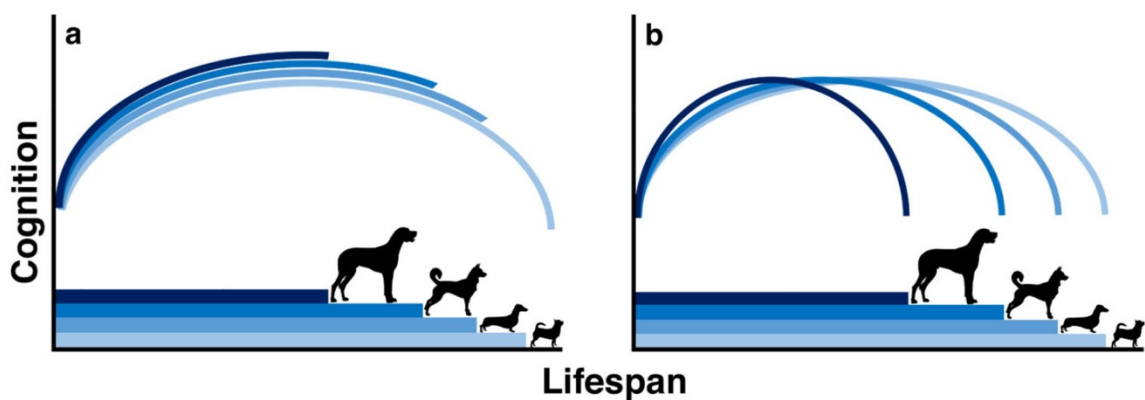
## CAPITOLO 3 - SEGNALAMENTO, ANAMNESI E SEGNI CLINICI

### Segnalamento e fattori di rischio

Il paziente tipico che può rientrare nella descrizione di affetto da Disfunzione Cognitiva è un cane anziano, di solito oltre i sette / otto anni di età, che ha subito una progressiva diminuzione delle funzionalità cerebrali, con un declino cognitivo ingravescente nell'arco di diversi mesi<sup>9</sup>.

Spesso questi reperti vengono riportati dai proprietari durante visite di routine o di controllo per altre patologie dell'animale, proprio perché, in virtù del tempo passato insieme e della profonda conoscenza del proprio cane, sono i compagni di vita umani a intuire che qualcosa è cambiato.

Per molto tempo ci si è chiesti a che punto della vita dell'animale iniziassero i processi degenerativi e in che modo questo momento fosse in relazione con la taglia dell'animale e la sua aspettativa di vita. Uno studio trasversale del 2020 di Watowich M. M. et al. è andato a testare lo sviluppo cognitivo e l'invecchiamento di 4000 cani, in particolare valutando se i tratti cognitivi seguissero un modello compresso (accelerato) in cani di dimensioni maggiori, oppure un modello troncato, con la stessa traiettoria per tutte le razze e un conseguente declino cognitivo più limitato nei cani più grandi, proprio per la loro più breve aspettativa di vita. Una rappresentazione visiva delle due ipotesi è mostrata in **Figura 3.1**. Tramite l'applicazione di diversi test e la valutazione della risposta degli animali selezionati, è stato visto come il modello troncato appaia più comparabile a ciò che accade nella realtà: in questo modo tutte le razze, indipendentemente dalla lunghezza di vita, tenderebbero a seguire la stessa traiettoria quadratica per quanto riguarda l'invecchiamento cerebrale, con un periodo iniziale di sviluppo cognitivo e un periodo finale di declino<sup>58</sup>.



**Figura 3.1:** Modelli alternativi di invecchiamento cognitivo nel cane.

(a): Modello troncato, in cui cani di piccole e grandi dimensioni hanno una traiettoria comune di invecchiamento nel corso della vita.

(b): Modello compresso, in cui le performance cognitive vanno di pari passo con l'aspettativa di vita. Di conseguenza, animali di dimensioni maggiori avranno traiettoria di declino cognitivo accelerata.<sup>58</sup>

Seguendo questo filone di pensiero viene supportato quindi il frequente segnalamento di cani di taglia piccola come soggetti più frequentemente affetti da Disfunzione Cognitiva, piuttosto che esemplari di taglia maggiore. Accanto a ciò, è importante notare anche la natura del cane, l'ambiente in cui vive e l'interazione che il proprietario si occupa di mantenere: spesso i cani di taglia piccola tendono ad avere un carattere più ansioso di natura e sono meno stimolati nel gioco o nell'esecuzione di tasks di addestramento rispetto a cani di dimensioni maggiori. Nel lungo termine, questo minor coinvolgimento dell'attività mentale, sociale e relazionale dell'animale può favorire un suo più rapido declino con l'invecchiamento, allo stesso modo di ciò che accade nel caso dell'Alzheimer umano<sup>49,51</sup>.

In linea generale si può comunque affermare che i processi che portano all'instaurarsi della sindrome da Disfunzione Cognitiva inizino prima dell'entrata nell'età geriatrica: segni imputabili ad un principio di disorganizzazione emotiva e cognitiva, infatti, sono già riscontrabili in animali al 50 - 70% della loro aspettativa di vita<sup>51</sup>.

Per quanto riguarda invece il sesso, non è ancora chiaro se vi sia una predisposizione verso i soggetti di sesso femminile oppure no, vi sono studi a favore di questa teoria e altri invece che tendono a smentire qualsiasi tipo di predisposizione di sesso<sup>44</sup>.

Al di là dell'età biologica, quando si parla di pazienti geriatrici, è bene ricordare che questa età è caratterizzata da un equilibrio instabile, per cui si può parlare di *fragilità* del paziente anziano.

La fragilità può essere intesa come un declino nelle riserve fisiologiche dell'organismo, con un conseguente aumento della vulnerabilità agli stressors<sup>2</sup>. È un concetto ancora poco considerato nella Medicina Veterinaria, ma va invece sempre tenuto a mente quando si ha davanti un paziente geriatrico, proprio perché eventi negativi o particolarmente stressogeni possono favorire un rapido declino delle capacità cognitive.

Lo stress rappresenta infatti un importante fattore di rischio sia per l'insorgenza precoce di danni cognitivi, che per una più rapida progressione del danno stesso. Può essere innescato da fattori emotivi, come per esempio nel caso dei cani da lavoro quando vengono messi a riposo (es: cani utilizzati nel Corpo di Polizia), il decesso del proprietario o di animali conviventi, l'arrivo di un nuovo membro del nucleo familiare ma anche stati comportamentali patologici e fobie non gestiti adeguatamente che quindi perdurano per tutta la vita. È stato visto come questi elementi, sia nel cane che nell'uomo, causino un importante consumo di energie da parte del sistema nervoso e in particolare dell'encefalo, tale da portare ad un più veloce deterioramento delle strutture encefaliche e dei processi biochimici alla base delle comunicazioni organiche<sup>44</sup>.

Ma non esiste solo lo stress causato da fattori emotivi, è possibile che l'organismo sia in tale stato, inteso proprio come momento di disequilibrio, per cause prettamente fisiche: stati di dolore cronico, patologie endocrine o neurologiche possono incidere notevolmente sulla salute dei circuiti cognitivi di un essere vivente, in questo caso il cane<sup>44</sup>.

Lo stato di fragilità di un organismo può essere quindi determinato andando a considerare tutte le variabili negative dal punto di vista della salute che l'animale ha avuto nella sua vita, sia comportamentali che prettamente fisiche, assegnando loro un punteggio in termini di presenza e intensità e riuscendo così a costituire un indice di fragilità (Frailty Index, FI). Questo potrebbe essere, soprattutto nel futuro, uno strumento utile a livello epidemiologico e sperimentale per valutare potenziali effetti di confondimento tra stati patologici di salute e stati mentali alterati, per descrivere anche una prognosi nel breve termine e per organizzare nella maniera più appropriata la gestione medica e comportamentale del paziente<sup>2</sup>.

### **Anamnesi e segni clinici**

Il momento della visita e della raccolta anamnestica è fondamentale per comprendere in maniera chiara e senza ombre la storia recente e passata del paziente, per capire in maniera particolare se può essere un soggetto fragile e potenzialmente disfunzionale.

È importante interrogare al meglio il proprietario, facendogli capire l'importanza anche solo di piccole variazioni nella routine o nei comportamenti abituali del proprio animale, sottolineando come all'inizio la presentazione potesse essere ad ondate, quindi con un alternarsi di periodi di normalità<sup>44</sup>. Allo stesso modo è imperativo riconoscere e prendere atto di tutti i sintomi fisici che possono distaccarsi dalla componente comportamentale, per avere le informazioni necessarie al momento della stesura delle diagnosi differenziali e del percorso diagnostico da seguire.

Le principali categorie in cui rientrano i sintomi clinici descritti dai proprietari possono essere raccolte nell'acronimo **DISHAAL** e sono meglio raffigurate nella **Tabella 3.1**:

- **D**isorientamento spaziale e temporale
- Alterazione delle **I**nterazioni con persone e animali
- Modificazioni del ciclo **S**onno – veglia
- Eliminazione inappropriata (**H**ouse soiling)
- Cambiamento dei livelli di **A**ttività:
  - o Aumentata – ripetitività
  - o Diminuita - apatia
- **A**nsia
- Deficit nella memoria e nell'apprendimento (**L**earning)<sup>24,36,44</sup>.

**Tabella 3.1: Segni clinici di CCD**

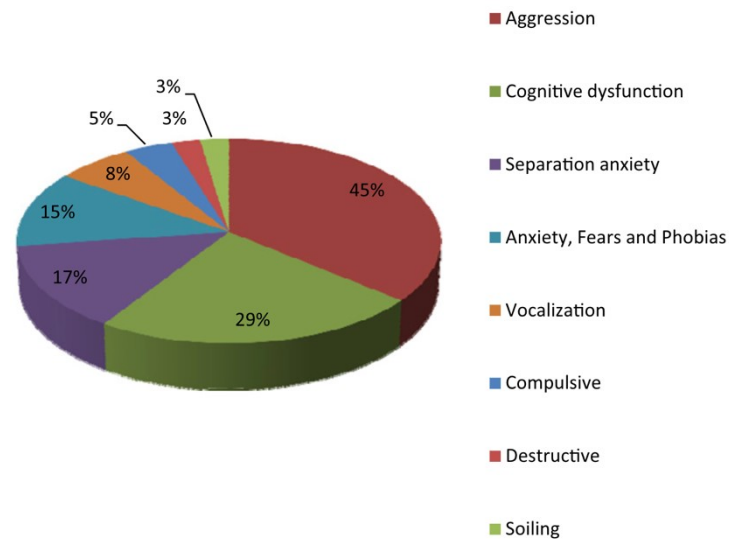
<i>Segni clinici: DISHAAL</i>
<p><b>D: Disorientamento / confusione – Consapevolezza – Orientamento nello spazio</b>                      Rimane bloccato o non riesce ad aggirare un ostacolo                      Fissa il vuoto sui muri o sul pavimento                      Diminuito riconoscimento di persone o animali familiari                      Cerca di entrare dal lato sbagliato della porta; cammina andando contro porte/ muri                      Fa cadere del cibo / non riesce a ritrovarlo                      Diminuita risposta a stimoli uditivi o visivi                      Aumento della reattività a stimoli uditivi o visivi (abbaio)</p>
<p><b>I: Interazioni – Relazioni Sociali</b>                      Diminuito interesse nell’essere accarezzato / evita il contatto                      Diminuito comportamento di saluto                      Bisogno costante di contatto, iperdipendente, “appiccicoso”                      Interazioni con altri animali alterate – meno sociale / irritabile / aggressivo                      Interazioni con le persone alterate – meno sociale / irritabile / aggressivo</p>
<p><b>S: Ciclo Sonno-Veglia, Distinzione notte e giorno invertita</b>                      Sonno agitato / si sveglia di notte                      Aumento del tempo di sonno diurno</p>
<p><b>H: Eliminazione inappropriata (Apprendimento e Memoria)</b>                      Eliminazione in casa                      Diminuita / perdita della comunicazione di voler uscire                      Esce, rientra e sporca in casa                      Sporca dove dorme o dove mangia</p>
<p><b>A: Attività – Aumentata / Ripetitiva</b>                      Cammina senza meta                      Morde o lecca l’aria                      Lecca il proprietario / oggetti della casa                      Aumento dell’appetito (mangia più velocemente o in quantità maggiore)</p>
<p><b>A: Attività – Apatia / Depressione</b>                      Diminuito interesse verso il cibo / premiati                      Diminuita attività di esplorazione / attività / gioco                      Diminuita igiene personale</p>
<p><b>A: Ansia</b>                      Vocalizzazioni, agitazioni e irrequietezza                      Ansia, paure / fobie verso stimoli uditivi o visivi                      Ansia, paure / fobie di luoghi (superfici, luoghi fisici)                      Ansia / paura delle persone                      Ansia da separazione</p>
<p><b>L: Apprendimento e Memoria – Lavoro, Tasks e Comandi</b>                      Diminuita capacità di fare esercizi imparati o eseguire comandi                      Diminuita risposta ai comandi familiari e ai giochi                      Incapacità o lentezza nell’imparare nuovi trucchi</p>

*Modificata da Landsberg GM, Nichol J, Araujo JA. Cognitive dysfunction syndrome: a disease of canine and feline brain aging. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2012 Jul;42(4):749-68*



Ovviamente non sono sintomi statici, ma possono variare nella frequenza e nell'intensità: i proprietari possono non essere in grado di riportare in maniera adeguata tutti i cambiamenti che rilevano, per cui è sempre bene ascoltare in modo critico ciò che il proprietario ha da dire, per essere sicuri di comprendere al meglio il quadro del paziente.

Una panoramica generale dei segni riportati dai proprietari è mostrata in **Figura 3.2**.



*Figura 3.2: Prevalenza dei segni clinici riportati dai proprietari di cani anziani<sup>25</sup>*

Spesso il primo campanello d'allarme è rappresentato dalla diminuita interazione con altri soggetti, in particolare con il proprietario: possono essere variazioni molto lievi oppure progressivamente più importanti, da una mancata ricerca del contatto, a un aumento dell'irritabilità, per sfociare poi in momenti di mancato riconoscimento dei componenti del nucleo familiare e di altri animali conviventi. All'inizio i segni possono essere subdoli e talvolta non vengono nemmeno notati dai proprietari stessi, ma è proprio da questi elementi che parte il processo di declino cognitivo: la comunicazione e l'interazione con l'altro sono un insieme di processi complessi e che richiedono un ottimo funzionamento a livello di memoria, di riconoscimento di stimoli e allo stesso tempo di elaborazione di una risposta corretta e adeguata dal punto di vista sociale<sup>36</sup>.

Per quanto riguarda invece il disorientamento, spesso viene descritto dai proprietari come uno stato di apparente confusione, in cui l'animale fatica ad orientarsi nello spazio<sup>9</sup>. In realtà è bene sapere che il disorientamento può essere sia spaziale che temporale: dal punto di vista spaziale il cane si trova, per l'appunto, negli stessi ambienti familiari di sempre, in cui però non riesce a orientarsi in maniera sicura, prova un profondo disagio e spesso tende a incastrarsi in angoli o a sbattere contro spigoli o porte chiuse. Ancora, è possibile che mobili o altri piccoli ostacoli non riescano ad essere

superati e aggirati, con conseguenti stati di immobilizzazione apparentemente privi di senso. Per quanto concerne invece il disorientamento temporale, generalmente si compone di comportamenti ripetuti, in cui l'animale fa richieste al proprietario senza un apparente bisogno fisiologico alla base: per esempio, spesso chiedono di uscire in giardino e di rientrare subito dopo, per poi ricominciare una volta passati pochi minuti<sup>22,24</sup>.



*Figure 3.2 e 3.3: Effetti del disorientamento. Nella prima immagine l'animale tenta di entrare dalla porta dal lato sbagliato, mentre nell'immagine a fianco mostra l'incapacità dell'animale di orientarsi correttamente negli spazi familiari<sup>36,42</sup>*

Il disorientamento in sé è concausa anche della manifestazione di altri sintomi, quali i disturbi del ciclo sonno – veglia e l'eliminazione inappropriata. La giornata del cane è legata a particolari ritmi circadiani precostituiti, il cui rispetto è fondamentale per l'omeostasi dell'organismo. Nel momento in cui invece, l'animale si trova spaesato, incapace di orientarsi nello spazio-tempo, anche la definizione di giorno e di notte perdono di senso. L'animale tende a sonnecchiare tutto il giorno, accumulando ore di sonno in maniera eccessiva, e presentando invece una irrequietezza caratteristica la sera e durante le ore notturne. In questa fase della giornata questi soggetti hanno una deambulazione continua e afinalistica, sono incapaci di fermarsi a riposare, e spesso disturbano il sonno del proprietario<sup>42</sup>. In molti casi, questi animali si svegliano ad un orario preciso durante la notte, cercando l'interazione con l'uomo in maniera progressivamente più insistente col peggiorare della sintomatologia<sup>44</sup>.

Nell'Alzheimer umano è stata vista una correlazione tra l'insufficienza colinergica e la diminuzione di sonno profondo non REM e sonno REM. Inoltre, nei pazienti affetti dalla patologia di Alzheimer si riscontra un ritmo circadiano alterato, nella pratica più breve, con un riposo notturno difficoltoso, minor tempo di sonno profondo e una fase di veglia precoce, compensato

invece da un riposo diurno significativamente aumentato. Si pensa che queste alterazioni potrebbero essere trasportabili anche nel modello di invecchiamento canino.<sup>53</sup>

Associato all'alternarsi di giorno e notte, nel cane è stato visto inoltre come vada a modificarsi il comportamento di pulizia personale. Di giorno la risposta agli stimoli è molto bassa, l'animale non si interessa dell'ambiente circostante e nemmeno di sé stesso, con poca attività di grooming, mentre, al contrario, di notte, i comportamenti di pulizia possono sfociare nella compulsione ed eventualmente portare all'autotraumatismo<sup>36</sup>.

Per quanto riguarda l'eliminazione inappropriata, può capitare che gli animali disorientati a causa di un progressivo declino cognitivo escano di casa e non urinino oppure che non siano in grado di chiedere al proprietario di uscire, con il risultato di urinare e defecare in casa. Per affrontare il problema presentato dal proprietario nella maniera più completa possibile, è sempre bene tenere a mente le diverse cause metaboliche, oltre al disorientamento spazio-temporale, che possono essere alla base dell'eliminazione inappropriata, da una poliuria – polidipsia a incontinenza urinaria o fecale di diversa natura, così come stati patologici gastro-enterici cronici<sup>36,44</sup>.

Alla base di molte di queste variazioni e conseguenti sintomi clinici è presente un deficit di memoria, dovuto al danno neuronale che si innesca nell'encefalo di un cane soggetto a invecchiamento non di successo. Non viene prodotta dopamina in quantità sufficiente, l'ippocampo non funziona in maniera corretta e il risultato è che informazioni apprese nel tempo possono andare perse, causando quindi, per esempio, il mancato riconoscimento del proprietario, oppure l'incapacità di rispondere ai comandi imparati durante la vita<sup>29</sup>. Si ha un deficit a livello di memoria a lungo termine, ma anche per quanto concerne memoria spaziale e procedurale<sup>44</sup>.

Allo stesso tempo questa perdita di informazioni, delle "rotaie" su cui l'animale poteva far scorrere le proprie giornate, è un grande elemento stressogeno. Proprio per il concetto di fragilità del paziente anziano, questo può solo far peggiorare la sintomatologia, con un progressivo aumento del danno a carico di encefalo e strutture annesse<sup>2</sup>. Il cane si trova ad essere incapace di reagire a questi avvenimenti in maniera corretta, non riesce a gestire gli stimoli che si trova di fronte, per cui, proprio per questa ridotta plasticità e capacità di adattamento, è più soggetto all'insorgenza di ulteriori disturbi comportamentali. Stasi ansiosi, addirittura fobie, possono diventare all'ordine del giorno nella vita di un cane affetto da CCD, proprio perché, oltre a stressor reali ed esterni, l'animale si trova di fronte a una serie di elementi che prima erano familiari e conosciuti, mentre ora sono fonte di pericolo e/o preoccupazione<sup>36</sup>.

I gradi di ansia provati dall'animale possono variare, così come le manifestazioni visibili all'occhio umano. Per questo motivo è sempre importante che il clinico abbia un buon grado di conoscenza

del normale comportamento canino e delle sue possibili variazioni in casi patologici, così da poter aiutare il proprietario a interpretare alcuni comportamenti del proprio cane fin dalla prima linea, per poi eventualmente riferirlo allo specialista. Alcuni dei comportamenti più comuni riferibili a stati di stress o ansia sono riportati in **Tabella 3.2**. Nonostante vi siano momenti in cui stressor importanti causano l'insorgenza acuta di ansia e di manifestazioni correlate, a volte gravi, spesso, soprattutto gli animali che iniziano ad avere un declino cognitivo, partono con piccoli segni di disagio, quali per esempio leccarsi il naso, sbadigli o immobilizzazione momentanea. Nell'attimo in cui l'intensità del disagio aumenta, l'animale può sfociare nel comportamento evitante ma anche in stati di minaccia e addirittura aggressività, talvolta riscontrati nei pazienti affetti da CCD<sup>24</sup>. Si possono instaurare stati di ansia generalizzata, in cui l'animale può essere in uno stato di ipervigilanza e iperreattività agli stimoli, oppure anche in uno stato di isolamento e tentata fuga<sup>24</sup>. A questi, talvolta, si possono associare, in soggetti con un carattere particolarmente insicuro e fortemente sociale, stati di iperattaccamento e ansia da separazione verso il padrone. L'animale non riesce a stare da solo in tranquillità, si sente perso e tende a vocalizzare in maniera eccessiva, con tentavi di fuga ma anche eventuali comportamenti distruttivi<sup>1</sup>.

**Tabella 3.2: Manifestazioni di stati ansiosi e di stress nel cane<sup>24</sup>**

Segni di ansia e stress nel cane
Alterazione del normale comportamento
Attività ridotta oppure attività aumentata (irrequietezza)
Aumento delle ore di sonno oppure aumento della frequenza di veglia notturna
Evitamento delle interazioni sociali oppure aumento della ricerca di attenzioni
Diminuzione dell'appetito e/o della sete
Aumentata ricerca di contatto o tremori
Alterazioni nelle vocalizzazioni (lamenti, abbaio, ululati)
Aumento dell'irritabilità e dell'aggressività oppure apatia e ridotta risposta agli stimoli
Aumento della sensibilità o reattività agli stimoli
Depressione
Eliminazione inappropriata
Diminuito interesse per giochi o giochi in gruppo
Aumento della sensibilità a stimoli, incluso fobie e manifestazioni di ansia da separazione
Cambi fisiologici (frequenza cardiaca, respiratoria, pressione arteriosa, polipnea, salivazione, altri segni riguardanti il sistema nervoso autonomo)

## CAPITOLO 4 - DIAGNOSI DI DISFUNZIONE COGNITIVA

### Approccio diagnostico e diagnosi differenziali

Il percorso diagnostico in caso di sospetto di Disfunzione Cognitiva è complesso e articolato.

Ci si deve preoccupare di visualizzare il cane sia nella sua componente fisica, che nella sua sfera emotiva e cognitiva<sup>21</sup>.

I passi da seguire sono diversi, proprio perché il fine ultimo della diagnosi di CCD è l'esclusione di altre patologie concomitanti che possano spiegare la sintomatologia riportata. L'attenzione deve inoltre essere volta ad ottenere risultati di indagini e procedure che incoraggino e rendano verosimile la presenza di tale patologia su quel determinato animale.

Il primo passo da cui è necessario partire è la diagnosi di sospetto: questa può provenire però solo da un'accurata raccolta anamnestica, come visto nel capitolo precedente. Qualora in cui il cane in visita presenti segni e sintomi compatibili con un quadro di invecchiamento non di successo, è bene osservarlo dal punto di vista clinico e fare un quadro generale sul suo stato di salute<sup>15</sup>. Come viene mostrato nella *Tabella 4.1*, sono molte, infatti, le patologie che possono, con diversi meccanismi, alterare comportamenti o manifestazioni dell'animale, rendendo più difficile al clinico la distinzione tra le due sfere<sup>36</sup>.

A partire dalle patologie neurologiche, possono creare confondimento tutte quelle patologie che portano l'animale ad avere un sensorio alterato con cambi nel temperamento (compreso stati ansiosi), diversa risposta agli stimoli, disorientamento generale e un alterato livello di attività. Proprio per questi caratteri si tratta di patologie del sistema nervoso centrale (SNC), che soprattutto vanno a colpire la corteccia frontale, l'ipotalamo e le strutture che compongono il sistema limbico<sup>25</sup>. Considerata l'età avanzata dei pazienti con questo tipo di sintomatologia la prima problematica neurologica di questo tipo viene ad essere la presenza di una massa neoplastica a livello encefalico<sup>25</sup>. A prescindere dalle caratteristiche istologiche di queste neoformazioni, possono causare gli stessi sintomi riportati dai proprietari di cani anziani, compreso le eccessive vocalizzazioni e l'alterazione del ciclo sonno-veglia. Può trattarsi sia di neoplasie primarie del tessuto nervoso che neoplasie secondarie: generalmente le prime crescono più lentamente e in maniera progressiva, mentre le masse metastatiche sono spesso più aggressive e quindi causa di una sintomatologia più acuta<sup>57</sup>.

Allo stesso modo, anche delle crisi epilettiche parziali possono simulare la sintomatologia della Disfunzione Cognitiva. Soprattutto quando queste colpiscono il lobo temporale, possono indurre cambi nel temperamento dell'animale, ma anche comportamenti compulsivi e disorientamento<sup>25</sup>.

Inoltre, qualsiasi disfunzione sensoriale, nella quale l'animale non riesce più a percepire il mondo esterno in maniera corretta tramite i suoi sensi, può causare un'alterazione comportamentale. Cecità o sordità, per esempio, portano ad un'alterata risposta agli stimoli esterni e, di conseguenza, eventuali episodi di irritabilità e/o aggressività ingiustificati e un senso generale di disorientamento ed isolamento<sup>21</sup>.

Vanno considerate poi anche le neuropatie periferiche: possono provocare debolezza, minor mobilità, un minor grado di interazione con animali e persone e, soprattutto, stati comportamentali alterati dati dal dolore. Questa stessa caratteristica accumuna anche le patologie muscolo-scheletriche, nelle quali l'animale si trova in difficoltà a muoversi e a rapportarsi con l'ambiente esterno, con possibili stati ansiosi e, più spesso, cercando l'attenzione del proprietario con vocalizzazioni e atteggiamenti particolari<sup>21</sup>.

Il dolore però può essere causato da innumerevoli stati patologici, per cui se si sospettano quadri dolorifici, è sempre bene indagare tutte le possibili realtà alla base di questi. Oltre a specifiche problematiche neurologiche, come visto, dolore o fastidi possono essere causati da stati infiammatori, patologie osteo-articolari e, anche se spesso sottovalutate nella pratica clinica, patologie dentali o periodontali<sup>36</sup>. Ovviamente un cane che prova fastidio non sarà compliant durante le manipolazioni e manifesterà il suo disagio, il quale è possibile sia aumentato anche dall'eventuale presenza di artrosi, visto che si tratta di soggetti in età geriatrica<sup>21</sup>. La presenza del dolore cronico causa alterazioni importanti a livello comportamentale nel cane. L'animale presenterà un comportamento di evitamento per paura e ipersensibilità a stimoli e rumori, manifestando spesso stati simil-ansiosi generalizzati, con discomfort fisico (dolore) e anche emotivo<sup>44</sup>.

Un altro gruppo importante di patologie che possono causare sintomi compatibili con quelli causati da Disfunzione Cognitiva sono le patologie endocrine. Visto che si sta analizzando lo scenario canino piuttosto che felino, la prima patologia endocrina da considerare è l'ipotiroidismo: gli animali ipotiroidei non in terapia sono soggetti letargici, con minor risposta agli stimoli ed eventuale disorientamento spaziale. Spesso presentano riluttanza al movimento e una ridotta interazioni con i proprietari, che presi dalla preoccupazione portano l'animale in visita per una valutazione medica.

L'ipotiroidismo, tuttavia, non è l'unica patologia endocrina da considerare in queste situazioni: è bene inserire nella lista delle diagnosi differenziali anche disordini a carico delle ghiandole surrenali, quali ipoadrenocorticismo e iperadrenocorticismo. Entrambi possono causare debolezza

nell'animale, alterazioni dell'appetito così come eliminazione inappropriata, non tanto per cause comportamentali o neurologiche, quanto piuttosto per la poliuria e polidipsia e per i risvolti gastroenterici che provocano<sup>14</sup>. Quadri simili possono essere riscontrati anche nei pazienti diabetici non trattati, con l'aggiunta di un aumento dell'irritabilità e in generale uno stato emotivo alterato spesso riscontrato in questi soggetti<sup>25</sup>.

Alcuni disordini metabolici che possono influire sul comportamento del paziente sono quelli a carico di rene e fegato. In particolare, stati di insufficienza renale o epatica possono causare l'accumulo di tossine a livello del circolo sistemico, con conseguente manifestazione di sintomi a livello centrale, da un eccesso di eccitazione e possibili crisi convulsive, a stati confusionali e aumentate ore di sonno<sup>21,25</sup>. Al di là dell'insufficienza renale, anche quadri meno gravi a carico delle vie urinarie possono essere un elemento di confondimento nel percorso diagnostico di un'eventuale Disfunzione Cognitiva. Danni tubulari iniziali e infezioni ricorrenti determinano un aumento nella frequenza di minzione, considerando che questo elemento viene inserito nella quotidianità di un animale anziano, può giustificare un'eventuale eliminazione inappropriata negli ambienti casalinghi<sup>21,36</sup>.

Un ultimo importante gruppo di alterazioni organiche da considerare nel percorso diagnostico differenziale in un cane anziano è dato dai disordini circolatori. L'ipertensione sistemica è un reperto comune negli animali geriatrici, può essere primaria o secondaria e derivare da problematiche renali, endocrine o ancora cardiache. È importante non dimenticarsi di considerare gli effetti dell'ipertensione sul SNC, in quanto può causare alterazioni patologiche a carico dei tessuti nervosi simili a quelle presenti in cani affetti da Disfunzione Cognitiva<sup>36</sup>. Dall'altro lato, stati ipotensivi e una ridotta perfusione a livello centrale possono causare altrettanti danni, favorendo un progressivo deterioramento delle strutture nervose e sintomi connessi<sup>21</sup>.

Un altro elemento fondamentale da valutare per impostare correttamente il percorso diagnostico ed avere un'idea chiara sulla situazione generale del cane è conoscere i farmaci che il paziente assume<sup>13</sup>. Proprio per il concetto che animali anziani, così come accade nell'uomo, spesso assumono diversi farmaci per patologie preesistenti, è bene essere a conoscenza di che effetti collaterali queste terapie possiedono e se possono giustificare o in qualche modo essere correlati ai sintomi riportati. Per esempio, i corticosteroidi possono aumentare l'appetito e la sete, indurre cambiamenti comportamentali quali nervosismo, agitazione, aumento delle vocalizzazioni per un'alterata reattività agli stimoli<sup>25</sup>.

**Tabella 4.1: Condizioni patologiche comuni nei cani anziani e loro effetto sul comportamento**

Patologie Cliniche	Esempi di Segni Comportamentali
Neurologiche <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neoplasie</li> <li>- Crisi parziali</li> <li>- Tossici</li> </ul>	A seconda della patologia e localizzazione. Coscienza alterata, risposta agli stimoli, perdita di comportamenti appresi, eliminazione inappropriata, disorientamento, confusione, alterati livelli di attività, disorientamento temporale, vocalizzazioni, cambi nel temperamento (paura, ansia), appetito alterato, ciclo sonno-veglia alterato, sonno interrotto. Comportamenti ripetitivi, auto-traumatismi, tremori, comportamenti convulsivi.
Disfunzioni sensoriali <ul style="list-style-type: none"> <li>- Uditive</li> <li>- Visive</li> </ul>	Alterata risposta agli stimoli, confusione, disorientamento, irritabilità / aggressività, vocalizzazioni, eliminazione inappropriata, ciclo sonno-veglia alterato
Neuropatie periferiche	Auto-traumatismo, irritabilità / aggressività, circling (sindrome vestibolare periferica)
Muscoloscheletriche	Irritabilità / aggressività, eliminazione inappropriata, alterata risposta agli stimoli, diminuita attività sociale o aumentata richiesta di attenzioni
Dolore	Alterata risposta agli stimoli, diminuita attività, irrequietezza, vocalizzazioni, eliminazione inappropriata, aggressività, auto-traumatismo, insonnia
Endocrine <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ipotiroidismo</li> <li>- Iperadrenocorticismo</li> <li>- Ipoadrenocorticismo</li> <li>- Diabete mellito</li> </ul>	A seconda della patologia. Letargia, appetito alterato, diminuita attività, irritabilità / aggressività. Letargia, eliminazione inappropriata, appetito alterato, diminuita attività, ansia. Stato emotivo alterato, irritabilità / aggressività, ansia, letargia, eliminazione inappropriata, appetito alterato.
Metaboliche <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insufficienza epatica</li> <li>- Insufficienza renale</li> </ul>	Segni associati all'organo colpito. Può trattarsi di ansia, irritabilità / aggressività, ciclo sonno-veglia alterato, eliminazione inappropriata, letargia, diminuita attività, irrequietezza, aumento del tempo di sonno, stato confuso
Urinarie <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infezioni delle vie urinarie</li> </ul>	Eliminazione inappropriata, irritabilità
Circolatorie <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ipertensione sistemica</li> <li>- Fenomeni ipotensivi</li> </ul>	Alterazione dello stato mentale o comportamento, irritabilità, minor tolleranza all'esercizio

Modificata da Landsberg GM, Nichol J, Araujo JA. Cognitive dysfunction syndrome: a disease of canine and feline brain aging. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2012 Jul;42(4):749-68, vii e da Landsberg G, Araujo JA. Behavior problems in geriatric pets. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2005 May;35(3):675-98.



## **Visita clinica**

L'esecuzione di una completa e corretta visita clinica è un primo passo fondamentale nel percorso diagnostico di un qualsiasi paziente arrivi in struttura, specialmente nel caso in cui si tratti di un animale anziano con i sintomi descritti sopra, proprio per la complessità del quadro generale.

Il Medico Veterinario deve valutare, seguendo gli undici punti dell'esame obiettivo generale, i parametri vitali e le condizioni dell'animale, oltre che cercare di valutare in maniera complessiva il paziente, per dare un giudizio su come appare a prima vista, per esempio dal punto di vista dello stato nutrizionale<sup>5</sup>. Questo serve per intersecare gli elementi ottenuti durante l'anamnesi con quelli invece osservati nel momento presente della visita clinica, al fine di potersi orientare al meglio nelle diagnosi differenziali viste sopra. È importante rapportare lo stato clinico del cane, sia come sintomatologia che come parametri alterati, al sospetto diagnostico, in modo tale da non rischiare di concentrarsi su un problema organico quando invece si tratta di un problema degenerativo – comportamentale o viceversa.

Tra i parametri clinici da valutare è necessario misurare anche la pressione arteriosa sistemica, proprio perché sue variazioni possono condizionare lo stato di salute dell'animale.

Un altro elemento fondamentale durante la visita clinica è la valutazione del dolore: come visto, gli stati dolorifici possono causare diverse alterazioni comportamentali, motivo per cui è bene esaminare l'animale sia con l'ispezione visiva che la palpazione manuale e soprattutto cercando di rapportare ciò che si vede sempre con dei sistemi di scoring del dolore<sup>13</sup>.

## **Esami collaterali**

In ogni animale che procede verso lo stadio geriatrico o vi rientra sarebbe opportuno fare esami emato-biochimici di routine con cadenza annuale. Durante una visita di routine o di controllo, oppure soprattutto se l'animale è stato portato in struttura per sintomi particolari, è bene eseguire un pannello emocromocitometrico ed un esame biochimico per valutare se vi sono particolari alterazioni indice di qualche stato patologico in corso. Inoltre, si può eseguire anche un emogas venoso per valutare lo stato acido base del paziente e i suoi elettroliti.

Tra gli esami da eseguire per avere una valutazione generale dello stato di salute del cane rientra anche l'esame completo delle urine, con un'eventuale urinocoltura se questo dovesse dare indicazioni di infezioni delle vie urinarie in corso<sup>13</sup>.

L'esecuzione di test aggiuntivi dipende dalle diagnosi differenziali che si considerano più verosimili per il caso particolare che si sta seguendo e dai risultati dei primi esami emato-biochimici. Nel momento in cui anche dalle analisi si sospettano problemi endocrini è bene eseguire test di funzionalità endocrina, diversi se si parla di funzionalità tiroidea o surrenale.

Se si sospetta invece una problematica a carico del fegato è possibile valutare gli indici di funzionalità epatica per avere un quadro più chiaro<sup>13</sup>.

## Visita neurologica

Nel momento in cui segnalamento, anamnesi, visita clinica e primi rilievi emato-biochimici fanno orientare su un problema neurologico / comportamentale piuttosto che internistico o legato ad altri fattori, è bene eseguire in primis una valutazione neurologica.

L'esame obiettivo particolare dell'apparato nervoso si compone di diverse parti:

- Parte ispettiva:
  - Esame dello stato mentale
  - Esame del comportamento
  - Esame della postura
  - Esame dell'andatura
- Manualità specifiche:
  - Valutazione delle reazioni posturali
  - Esame dei riflessi spinali
  - Valutazione dei nervi cranici
- Palpazione:
  - Valutazione del trofismo e del tono muscolare
  - Valutazione della sensibilità nocicettiva<sup>16</sup>.

L'esame neurologico di soggetti affetti da Disfunzione Cognitiva può presentare diverse alterazioni: per esempio, a livello di stato mentale, i pazienti possono presentarsi letargici, oppure, in alcuni particolari casi, ipereccitati. Allo stesso tempo è possibile anche che la valutazione dello stato mentale non riveli alterazioni<sup>40</sup>.

Il comportamento, invece, si rivela spesso alterato proprio perché è segno di un coinvolgimento del prosencefalo, dove viene minata la capacità dell'animale di rispondere in maniera adeguata agli stimoli provenienti dall'ambiente circostante: generalmente i soggetti affetti da CCD presentano un importante disorientamento, in maniera coerente con i sintomi riportati dai proprietari<sup>40</sup>.

L'esame dell'andatura può a sua volta dare importanti informazioni: spesso si assiste ad una deambulazione compulsiva, legate al disagio e all'incapacità di orientarsi dell'animale, così come a volte è possibile osservare di comportamenti di *circling*, ovvero movimenti di maneggio<sup>16</sup>.

Queste alterazioni non sono però specifiche della Disfunzione Cognitiva, in quanto si rifanno alla zona colpita dal progressivo danno degenerativo: il prosencefalo. Proprio per questo motivo anche altre patologie a carico di questo distretto, come per esempio neoplasie encefaliche, possono dare

alterazioni dell'EOP dell'apparato nervoso simili. Ne consegue che il Neurologo può quindi fortificare la diagnosi di sospetto di Disfunzione, ma non può escludere con certezza altre diagnosi differenziali di tipo neurologico, proprio perché non è possibile fare una diagnosi eziologica a partire dall'esame obiettivo particolare di questo apparato.

## **Diagnostica avanzata - Risonanza Magnetica**

L'unica modalità di diagnostica per immagini di uso pratico per la diagnosi di Disfunzione Cognitiva è la risonanza magnetica (Magnetic Resonance Imaging - MRI)<sup>9</sup>.

Purtroppo, però, nella realtà non è praticata molto frequentemente, per diversi motivi: in primo luogo per l'età del paziente, in quanto solitamente sono animali con altre patologie preesistenti che rendono più difficoltoso il programma anestesilogico, con rischi maggiori. Allo stesso tempo bisogna considerare che non tutte le strutture sono dotate di risonanza, per cui in alcuni casi i proprietari dovrebbero spostarsi. La compliance e le possibilità del proprietario non riguardano solo la fattibilità in termini di spostamento, ma anche in termini economici: l'esecuzione di una risonanza magnetica ha sicuramente un notevole impatto economico sul preventivo dei costi per il proprietario, per cui sono scelte che vengono sempre ponderate.

Tuttavia, sarebbe auspicabile eseguire sempre una risonanza magnetica in un cane con sintomatologia suggestiva di CCD, in quanto può fornire diversi benefici, in particolare escludere le altre cause neurologiche che rientrano nella lista delle diagnosi differenziali. Infine, si tenga a mente come questa tipologia di esame sia la possibilità di avvicinamento alla diagnosi più forte sul paziente ancora intra-vitam, in quanto le alterazioni anatomo-patologiche sono riscontrabili solamente con autopsia post-mortem<sup>30</sup>.

Nell'uomo vi è un grande utilizzo della diagnostica per immagini avanzata in caso di pazienti con Alzheimer, per cui si è a conoscenza dei cambiamenti caratteristici visibili: questi comprendono soprattutto atrofia cerebrale, ingrandimento dei ventricoli laterali e lesioni a livello di corteccia cerebrale, nello specifico nei suoi lobi temporali<sup>9</sup>.

Allo stesso modo, con la progressione degli studi e delle ricerche sulla CCD, si è cercato di trovare evidenze di cambi caratteristici a carico delle strutture nervose visibili in risonanza.

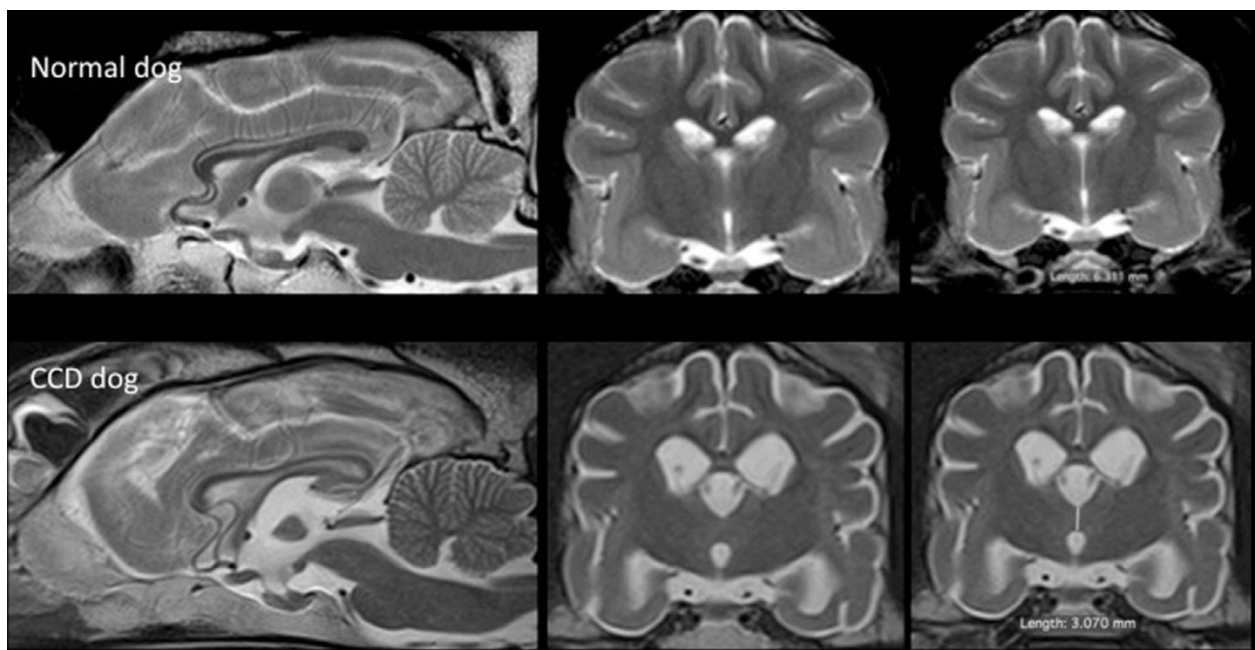
Si è visto come anche nei cani disfunzionali vi sia un forte riscontro di atrofia cerebrale, con una diminuzione totale del volume encefalico<sup>9</sup>. Come indice per una valutazione più oggettiva di questo parametro, uno studio retrospettivo e trasversale del 2017, condotto da Daji N., Sooyoung C. et al. è andato a verificare la correlazione tra la dimensione della adesione intertalamica e la presenza di atrofia cerebrale in cani disfunzionali e cani sani. L'adesione intertalamica è una struttura piatta e tonda che connette la parte sinistra del talamo a quella destra<sup>30</sup>.

Gli autori hanno preso in considerazione:

- Spessore dell'adesione intertalamica;
- Rapporto tra spessore dell'adesione intertalamica e altezza dell'encefalo;
- Rapporto tra spessore dell'adesione intertalamica, altezza dell'encefalo e rapporto tra ventricolo laterale e altezza dell'encefalo<sup>30</sup>.

Dallo studio è emerso come tutte le tre variabili siano significativamente più basse nei cani affetti da CCD, anche se lo spessore in sé non rappresenta il parametro migliore da considerare, proprio perché non riesce a tenere conto di diverse variabili, quali per esempio razze differenti e quindi dimensioni dell'animale molto diverse. Il rapporto tra spessore dell'adesione intertalamica e altezza dell'encefalo, invece, viene considerato dagli autori il parametro più efficiente per valutare il reale cambio di dimensioni dell'encefalo canino affetto da CCD, perché è facilmente valutabile con i rilevati ottenuti in RMI e permette di rapportare le modificazioni patologiche anche sulla razza considerata, dimensioni del teschio e dell'encefalo in sé e per sé<sup>30</sup>.

In **Figura 4.1** è possibile osservare il confronto tra RMI di encefali di cani sani e cani patologici.

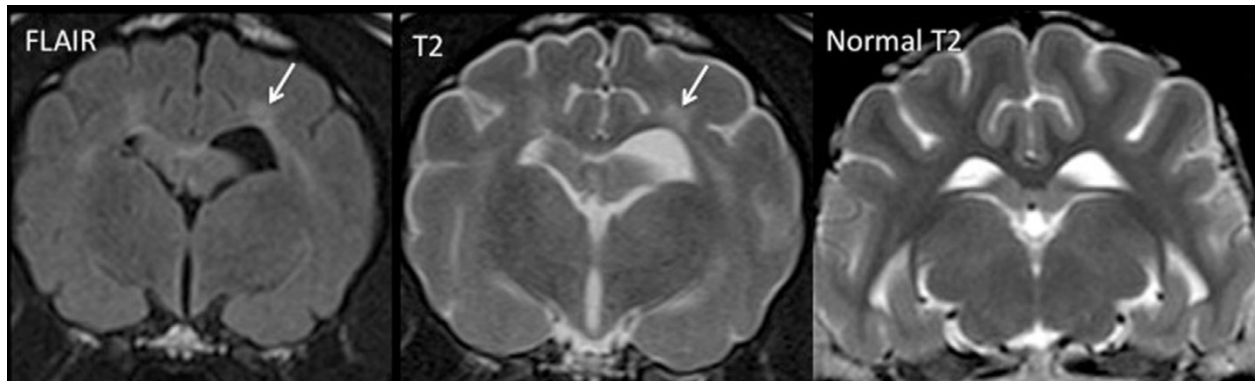


**Figura 4.1:** T2w sagittale e trasversa di RMI di encefali sani e patologici che mostrano la dimensione ridotta e la forma anormale dell'adesione intratalamica.<sup>9</sup>

Altri reperti riscontrati in risonanze magnetiche di cani affetti da CCD che supportano l'ipotesi dell'atrofia cerebrale sono l'ingrandimento dei ventricoli e l'ampliamento e una maggior demarcazione dei solci cerebrali<sup>9</sup>.

Negli umani anziani spesso si ritrova anche un altro tipo specifico di lesione, ovvero un iperintensità della sostanza bianca periventricolare, chiamata anche *leukoaraiosis*, dal greco *leuko* (bianco) e *araios* (rarefazione)<sup>48</sup>. La stessa tipologia di lesioni è stata ritrovata anche in diverse risonanze di cani anziani, soprattutto disfunzionali, come si può osservare in **Figura 4.2**. Dal punto di vista patofisiologico la natura di questi cambiamenti non è chiara, anche se pare siano legati a delle anomalie vascolari a livello di arteriole cerebrali di quel distretto<sup>9</sup>. Negli umani il rilevamento di queste lesioni si è rilevato spesso associato a casi di Morbo di Alzheimer, insieme ad alcuni disordini vascolari, motivo per il quale potrebbero essere un elemento a favore di diagnosi di

Disfunzione Cognitiva anche nel cane. Sono necessari, tuttavia, altri studi per validarne l'utilizzo e l'interpretazione<sup>48</sup>.



*Figura 4.2: FLAIR e T2w estrapolate da RMI di encefali sani e patologici che mostrano lesioni periventricolari iperintense bilaterali, a carico della sostanza bianca, riferite con leucoaraiosis (freccie bianche).<sup>9</sup>*

Ulteriori reperti visibili in RMI sono micro e macroemorragie: talvolta è possibile identificare dei sanguinamenti spontanei a livello encefalico, senza cause di altro genere alla base. È bene ricordare che non sono visibili solo in cani disfunzionali, ma talvolta possono essere ritrovate anche in RMI di cani con sindrome vestibolare o crisi epilettiche. I sanguinamenti spontanei rimangono comunque un segno che spesso si è visto associato a casi di Alzheimer e di CCD, per cui è bene interpretarli sempre contestualmente alla clinica dell'animale e al resto delle informazioni ottenute<sup>9</sup>.

Infine, un altro elemento che sicuramente è bene andare ad osservare in caso di risonanza magnetica di un cane sospetto disfunzionale, è il volume totale dell'ippocampo. È stato dimostrato, infatti, come cani con Disfunzione Cognitiva presentino una riduzione significativa del volume totale ippocampale, rispetto invece al gruppo di controllo di cani con invecchiamento di successo<sup>10</sup>. Si tratta di variazioni significative, per l'appunto, ma non tali da rendere questa misurazione come un elemento che singolarmente può permettere la diagnosi di CCD: si tratta sempre di ottenere più informazioni possibili volte ad avere un quadro più completo.

## Visita comportamentale

Nel momento in cui i passi precedenti del percorso diagnostico hanno permesso di escludere il ruolo di patologie mediche concomitanti, è bene eseguire una valutazione comportamentale del paziente, che può essere anche contemporanea agli altri accertamenti.

La visita comportamentale è molto importante quando si sospetta la Disfunzione Cognitiva, in quanto il Medico Veterinario esperto in Comportamento Animale è in grado di valutare i segni clinici riportati dal proprietario e valutarli in base all'etogramma animale.

L'etogramma per definizione è il repertorio comportamentale specie-specifico che comprende tutti i comportamenti tipici di una specie. Racchiude il comportamento predatorio, sociale, esploratorio, materno, territoriale, di gioco, riproduttivo, sessuale, eliminatorio, parentale, dipsico, il sonno, la pulizia e quello alimentare<sup>35</sup>.

La visita comportamentale si compone di diversi passaggi, a partire da un'accurata anamnesi in cui solitamente, in forma di questionario, si pongono diverse domande volte proprio a valutare i diversi punti dell'etogramma animale e i comportamenti che riportano i proprietari<sup>4</sup>.

Nel frattempo, l'animale viene lasciato libero nel luogo dell'incontro, che deve essere rigorosamente un ambiente tranquillo e idoneo, proprio per permettere al Medico Veterinario di osservare i suoi comportamenti esplorativi e di contatto con stimoli esterni nuovi<sup>4</sup>. È bene anche chiedere al proprietario di descrivere il proprio animale, per avere un'idea anche di cosa il proprietario ritiene sia importante e di che idea si è fatto del proprio animale e del suo comportamento alterato<sup>35</sup>.

Per valutare se l'animale è patologico si vanno ad osservare cinque elementi:

- Animale: linguaggio posturale e comportamento;
- Sequenza comportamentale;
- Contesto;
- Intensità;
- Frequenza<sup>35</sup>.

Il primo punto è fondamentale, proprio perché è dalla sintomatologia che si parte nel percorso anamnestico e diagnostico. Nel caso di un animale affetto da CCD gli elementi di spicco saranno gli stessi che rientrano nell'acronimo DISHAAL, rilevabili in particolari tramite questionari specifici che possono essere somministrati ai proprietari. Oltre ai sintomi in sé però è bene osservare come questi si espletano nel linguaggio comportamentale del cane, per discernere tra le



varie cause di uno stesso sintomo. Si osservano i segni somatici, quali una variabilità nel livello di vigilanza, nel livello di attività motoria e nella reattività, per poi concentrarsi sul linguaggio posturale dell'animale ed eventuali segni di disagio, per esempio in caso di ansia<sup>35</sup>.

Il concetto di sequenza comportamentale prevede che un comportamento sia suddiviso in diverse fasi, quali:

- Fase appetitiva;
- Fase di azione;
- Pausa;
- Periodo refrattario.

L'osservazione dell'intera sequenza è fondamentale per capire se un animale è sano oppure presenta uno stato patologico, ad esempio nei casi in cui i proprietari riportano un aumentata aggressività del proprio animale.

Il contesto permette invece al Medico di discriminare tra un comportamento adatto e uno non adatto, in quando vi sono azioni che sono giustificate in un ambiente e non lo sono in un ambiente differente.

A sua volta la valutazione dell'intensità del comportamento è uno strumento utile per capire un eventuale alterazione patologica del comportamento del cane che si ha di fronte.

Infine, la frequenza si riferisce proprio a quanto spesso l'animale esibisce quello specifico comportamento, nel caso di un cane disfunzionale può trattarsi per esempio dell'eccessiva vocalizzazione o dell'eliminazione inappropriata, che si fanno sempre più frequenti a mano a mano che si instaura il danno cognitivo<sup>35</sup>.

Tutte queste informazioni serviranno al Medico per fare una diagnosi comportamentale e ragionare quindi insieme su come gestire la situazione.

## Questionari specifici per la diagnosi di Disfunzione Cognitiva

Come accennato, vi sono degli specifici questionari che si possono somministrare ai proprietari per valutare i sintomi descritti e inserirli in un'ipotesi di Disfunzione Cognitiva. Infatti, in assenza di un test diagnostico definitivo, nella pratica generale la diagnosi di Disfunzione Cognitiva si rifà perlopiù a un protocollo anamnestico creato appositamente. Visto che una scoperta precoce della malattia permette di intervenire più precocemente e rallentarne la progressione, ci si è concentrati sulla creazione di questionari da fornire in prima linea quando si ha di fronte un paziente geriatrico ma anche strumenti adatti per andare a verificare se vi sia un vero e proprio declino cognitivo e come questo progredisca nel tempo<sup>17</sup>.

I questionari che valutano la sintomatologia del paziente e le alterazioni che riporta il proprietario sono diversi, elaborati negli anni, col fine di ottenere sempre una maggiore precisazione e sicurezza nel risultato. A partire dai “Criteri per la valutazione della demenza nel cane” di Uchino<sup>19</sup>, datati fine degli anni '90, si è poi proseguito con la “Griglia EVEC (valutazione dell'invecchiamento emozionale e cognitivo)” di Pageat<sup>34</sup>, con la check-list elaborata da Landsberg per la valutazione dell'animale disfunzionale<sup>25</sup> e con il test pensato da Pugliese in cui veniva valutato lo stato cognitivo dell'animale<sup>41</sup> negli anni 2004-2006<sup>6</sup>. Degli stessi anni è anche una scheda elaborata da Rofina, dove si mettono in relazione i punteggi ottenuti dai segni riportati con le alterazioni istopatologiche<sup>42</sup>.

Negli anni diversi studi hanno cercato di elaborare altri questionari che permettessero di valutare nello specifico la progressione del danno cognitivo, focalizzandosi quindi sulla possibilità di riscontrare un danno ancora piccolo ma anche sul follow-up del paziente in cura per Disfunzione Cognitiva. Nel 2011 è stato ideato da Salvin et al. il CDDR, ovvero il Canine Cognitive Dysfunction Rating Scale<sup>26,45</sup>, mentre nel 2013 Madar et al. hanno creato il CANine DEmentia Scale, CADES<sup>26</sup>.

### Check-list di Landsberg

La check-list di Landsberg ancora ad oggi è un elemento fondamentale nel percorso diagnostico, in quanto permette di creare un ponte con il proprietario per ottenere le informazioni che servono e quantificarle in termini di alterazioni presenti.

Come si può vedere in **Tabella 4.2**, Landsberg va ad elencare tutti gli ambiti in cui si osservano variazioni in caso di declino cognitivo, quindi riprendendo l'acronimo DISHAAL: disorientamento, interazioni, ciclo sonno-veglia, differenze nel livello di attività (aumentata o diminuita), ansia e apprendimento / memoria.

**Tabella 4.2: Check-list di Landsberg**

Segni clinici: DISHAAL	Età del cane quando è stato notato per la prima volta	Score: 0-3
<p><b>D: Disorientamento / confusione – Consapevolezza – Orientamento nello spazio</b>                      Rimane bloccato o non riesce ad aggirare un ostacolo                      Fissa il vuoto sui muri o sul pavimento                      Diminuito riconoscimento di persone o animali familiari                      Cerca di entrare dal lato sbagliato della porta; cammina andando contro porte/muri                      Fa cadere del cibo / non riesce a ritrovarlo                      Diminuita risposta a stimoli uditivi o visivi                      Aumento della reattività a stimoli uditivi o visivi (abbaio)</p>		
<p><b>I: Interazioni – Relazioni Sociali</b>                      Diminuito interesse nell'essere accarezzato / evita il contatto                      Diminuito comportamento di saluto                      Bisogno costante di contatto, iperdipendente, "appiccicoso"                      Interazioni con altri animali alterate – meno sociale / irritabile / aggressivo                      Interazioni con le persone alterate – meno sociale / irritabile / aggressivo</p>		
<p><b>S: Ciclo Sonno-Veglia, Distinzione notte e giorno invertita</b>                      Sonno agitato / si sveglia di notte                      Aumento del tempo di sonno diurno</p>		
<p><b>H: Eliminazione inappropriata (Apprendimento e Memoria)</b>                      Eliminazione in casa                      Diminuita / perdita della comunicazione di voler uscire                      Esce, rientra e sporca in casa                      Sporca dove dorme o dove mangia</p>		
<p><b>A: Attività – Aumentata / Ripetitiva</b>                      Cammina senza meta                      Morde o lecca l'aria                      Lecca il proprietario / oggetti della casa                      Aumento dell'appetito (mangia più velocemente o in quantità maggiore)</p>		
<p><b>A: Attività – Apatia / Depressione</b>                      Diminuito interesse verso il cibo / premiati                      Diminuita attività di esplorazione / attività / gioco                      Diminuita igiene personale</p>		
<p><b>A: Ansia</b>                      Vocalizzazioni, agitazioni e irrequietezza                      Ansia, paure / fobie verso stimoli uditivi o visivi                      Ansia, paure / fobie di luoghi (superfici, luoghi fisici)                      Ansia / paura delle persone                      Ansia da separazione</p>		
<p><b>L: Apprendimento e Memoria – Lavoro, Tasks e Comandi</b>                      Diminuita capacità di fare esercizi imparati o eseguire comandi                      Diminuita risposta ai comandi familiari e ai giochi                      Incapacità o lentezza nell'imparare nuovi trucchi</p>		

Modificata da Landsberg GM, Nichol J, Araujo JA. Cognitive dysfunction syndrome: a disease of canine and feline brain aging. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2012 Jul;42(4):749-68, vii

Per ciascuna alterazione si deve inserire l'età che aveva l'animale quando è stata notata per la prima volta e uno score variabile tra 0 e 3, in particolare:

- 0: mai;
- 1: poco;
- 2: in maniera moderata;
- 3: in maniera grave<sup>25</sup>.

L'animale che presenta un'alterazione in ciascuna categoria viene ritenuto già con un invecchiamento non di successo, ovviamente in base al totale ottenuto si tratterà di un declino più o meno avanzato<sup>44</sup>.

### **Canine Cognitive Dysfunction Rating Scale - CCDR**

Ideato dal Salvin et al., si compone di 13 punti, più nello specifico comportamenti, che si focalizzano su disorientamento, perdita di memoria, apatia, senso dell'olfatto alterato e difficoltà nel movimento<sup>45</sup>. Si sono prese in considerazione queste alterazioni in quanto sono quelle più spesso riportate dai proprietari e perché rispecchiano ciò che accade anche negli umani affetti da Alzheimer<sup>45</sup>. A questi comportamenti il proprietario può assegnare un punteggio in base alla frequenza con cui accadono, in maniera diversa a seconda della singola categoria, come si può vedere dalla *Tabella 4.3*.

**Tabella 4.3: Canine Cognitive Dysfunction Rating Scale**

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	Score:
	Mai	Una volta al mese	Una volta alla settimana	Una volta al giorno	Più di una volta al giorno	
Quanto spesso il suo cane cammina in maniera irrequieta, cammina in cerchio e/o cammina senza meta o senza scopo?						
Quanto spesso il suo cane fissa il vuoto sul pavimento o sul muro?						
Quanto spesso il suo cane non riesce a riconoscere persone o animali familiari?						
Quanto spesso il suo cane va a sbattere contro muri o porte?						
Quanto spesso il suo cane si allontana mentre viene accarezzato o cerca di evitarlo?						
	Mai	1-30% delle volte	31-60% delle volte	61-99% delle volte	Sempre	
Quanto spesso il suo cane ha difficoltà nel trovare il cibo che è caduto a terra?						
	Molto meno	Poco meno	Uguale	Poco più	Molto di più	
In confronto a sei mesi fa, il suo cane ora cammina in maniera irrequieta, cammina in cerchio o cammina senza meta o scopo?						
In confronto a sei mesi fa, il suo cane ora fissa il vuoto sul muro o sul pavimento?						
In confronto a sei mesi fa, il suo cane sporca in casa in un'area che prima veniva tenuta pulita? (se il suo cane non ha mai sporcato in casa, scelga "Uguale")						
In confronto a sei mesi fa, il suo cane ha difficoltà nel trovare il cibo che è caduto a terra?						Moltiplicare per 2
In confronto a sei mesi fa, il suo cane non riesce più a riconoscere persone o animali familiari?						Moltiplicare per 2

	Molto di più	Poco più	Uguale	Poco meno	Molto meno	
In confronto a sei mesi fa, il totale di tempo che il suo cane è attivo è:						
						Totale:

Modificata da Salvin HE, McGreevy PD, Sachdev PS, Valenzuela MJ. The canine cognitive dysfunction rating scale (CCDR): a data-driven and ecologically relevant assessment tool. *Vet J.* 2011 Jun;188(3):331-6.

L'interpretazione del punteggio finale viene fatta nel seguente modo:

- 0-39: animale normale;
- 40-49: animale a rischio;
- Punteggio superiore o uguale a 50: animale affetto da Disfunzione Cognitiva<sup>45</sup>.

Si è visto come questa tipologia di questionario sia più efficace quando le alterazioni cognitive e di conseguenza comportamentali sono più severe, per cui non è lo strumento più adatto se si vogliono andare a ricercare delle piccole variazioni nella vita di tutti i giorni del paziente<sup>45</sup>.

Il vantaggio maggiore del CCDR, invece, sta nel suo impiego nei follow-up del paziente, in quanto è in grado di valutare un'eventuale progressione della malattia e come l'animale sta rispondendo alla terapia, per cui può essere uno strumento molto utile ai clinici<sup>45</sup>.

### **CA**nine **DE**mentia Scale – CADES

Il CADES è stato introdotto da Madar et al. nel 2015. Si tratta di un questionario che contiene 17 punti raccolti in quattro categorie: orientamento nello spazio, interazioni sociali, ciclo sonno-veglia ed eliminazione inappropriata<sup>26</sup>. Dovrebbe essere compilato dal Medico Veterinario con le informazioni ottenute tramite colloquio con il proprietario del paziente<sup>18</sup>.

La scala di valutazione valuta la frequenza con cui si manifesta ciascun specifico comportamento e si compone di:

- 0: mai osservato;
- 2: osservato almeno una volta negli ultimi sei mesi;
- 3: osservato almeno una volta al mese;
- 4: osservato dalle due alle quattro volte al mese;
- 5: osservato diverse volte in una settimana<sup>26</sup>.

Il questionario è riportato nella **Tabella 4.4**.

**Tabella 4.4: CAnine DEmentia Scale**

Categorie	Score
<b>A: Orientamento nello spazio</b> 1. Disorientamento in un ambiente familiare (interno / esterno) 2. Difficoltà nel riconoscere persone e animali familiare dentro e fuori casa 3. Risposte anormali a oggetti familiari (una sedia, un cestino) 4. Camminare senza scopo (irrequietezza motoria durante il giorno) 5. Diminuita capacità di portare a termine compiti appresi	
<b>B: Interazioni sociali</b> 6. Cambi nell'interazione uomo-animale, cane-altro cane (gioco, carezze, atteggiamento di benvenuto) 7. Cambi nel comportamento individuale del cane (comportamento esplorativo, gioco, performance) 8. Risposta a comandi e abilità di imparare nuove cose 9. Irritabilità 10. Espressione di aggressività	
<b>C: Ciclo sonno-veglia</b> 11. Risposte anormali durante la notte (irrequietezza, vocalizzazioni) 12. Passaggio dall'insonnia all'ipersonnia	Moltiplicare per 2
<b>D: Eliminazione inappropriata</b> 13. Sporcare in casa 14. Sporca in casa in luoghi casuali 15. Sporca nel proprio kennel o dove dorme 16. Cambi nei segnali correlati all'eliminazione 17. Sporca in casa appena dopo essere uscito fuori 18. Sporca in luoghi inusuali (erba, cemento)	
<b>Totale:</b>	

*Modificata da Madari, A. et al. Assessment of severity and progression of canine cognitive dysfunction syndrome using the CAnine DEmentia Scale (CADES). Applied Animal Behaviour Science 171, 138–145 (2015).*

La somma totale dei diversi punteggi da uno score clinico che viene così suddiviso:

- 0-7: invecchiamento normale;
- 8-23: principio di declino cognitivo;
- 24-44: moderato declino cognitivo;
- 45-95: severo declino cognitivo<sup>26</sup>.

Il vantaggio di CADES rispetto a CCDR sta in una maggiore sensibilità verso i diversi stadi della Disfunzione Cognitiva: si è visto come, soprattutto nei primi stadi, dove i sintomi riportati non sono così eclatanti o frequenti, questo questionario sia più utile a livello diagnostico<sup>26</sup>.

Inoltre, è stato dimostrato come gli score ottenuti tramite il CAnine DEmentia Scale siano in correlazione con le alterazioni anatomopatologiche tipiche della CCD, in particolare la deposizione di  $\beta$ -amiloide<sup>18</sup>.

## CAPITOLO 5 – TRATTAMENTO E PROGNOSI

Una volta concluso il percorso diagnostico è il momento di passare al trattamento: se durante il processo sono state ritrovate delle patologie organiche oltre che degenerative, è bene prendere provvedimenti terapeutici anche per quelle.

Concentrandosi ora sulle Disfunzione Cognitiva, si tratta di una patologia degenerativa del SNC che non può essere curata: per questo motivo, il Medico Veterinario può e deve concentrarsi solo sul rallentamento della progressione della malattia e sull'attenuazione dei sintomi riportati<sup>36</sup>.

È importante tenere in considerazione che se l'approccio terapeutico inizia prima che i sintomi siano manifesti o quando l'animale presenta solo un grado leggero di declino cognitivo, i risultati ottenuti possono essere sicuramente migliori<sup>44</sup>.

Il trattamento della CCD può essere classificato come una “Riabilitazione Neuro-patologica”<sup>44</sup> e si va ad articolare su più fronti:

- Terapia farmacologica;
- Terapia dietetica e di integrazione;
- Terapia cognitivo– relazionale e modificazione ambientale<sup>9,36,44</sup>.

### **Terapia farmacologica**

Vi sono diversi farmaci che possono essere utilizzati nel piano terapeutico della CCD, anche se non tutti sono registrati a questo scopo, per cui bisogna prestare attenzione<sup>17</sup>.

Le classi principali di possibile utilizzo per questa patologia sono:

- Inibitori delle monoamino ossidati (IMAO);
- Derivati xantinici e derivati alcaloidi;
- Antidepressivi triciclici (TCA);
- Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI);
- Altri farmaci<sup>9,36</sup>.

### **Inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO)**

Gli IMAO sono tra i più utilizzati e rientrano tra i farmaci registrati per questa patologia. In particolare, viene utilizzata la Selegilina, un inibitore della MAO B.

Questa classe di farmaci viene ritenuta adatta al trattamento della CCD in quanto svolge diverse importanti azioni: in primis va a ridurre la deplezione dei neurotrasmettitori, soprattutto la dopamina che si sa essere carente nell'animale disfunzionale, inoltre incrementa l'attività



catecolaminergica<sup>17</sup>. Sembra poi che gli IMAO siano in grado di ridurre lo stress ossidativo a carico dei tessuti nervosi, andando quindi a migliorare la trasmissione nervosa e a rallentare la progressione della patologia neurodegenerativa. I meccanismi attraverso i quali viene fatto ciò sono due, uno diretto e l'altro indiretto: in primo luogo vanno ad eliminare i radicali liberi dell'ossigeno, ma intervengono anche a livello enzimatico, andando ad aumentare l'azione di catalasi e superossido dismutasi, entrambi fondamentali per la neutralizzazione dei ROS (radicali liberi dell'ossigeno)<sup>23,36</sup>.

La Selegilina poi essendo selettiva per MAO B è molto utilizzata, in quanto è stato visto come i livelli di questo enzima aumentino con l'età e nello specifico nell'uomo sono presenti in particolar modo negli anziani affetti da patologie neurodegenerative<sup>17</sup>.

Il vantaggio di questi farmaci è che provocano effetti collaterali minimi, per cui sono molto usati nella Disfunzione del cane. Talvolta sono riportati episodi gastro-enterici all'inizio della terapia<sup>17</sup>. È fondamentale non associare gli IMAO con altri composti come gli SSRI o i TCA, per il rischio di sindrome serotoninergica data dall'eccessiva concentrazione di serotonina a livello centrale<sup>35</sup>. La Selegilina in particolare può essere somministrata a 0.5-1 mg/kg SID, alla mattina<sup>7</sup>.

### **Derivati xantini e derivati alcaloidi**

Tra i derivati xantini e i derivati alcaloidi, nonostante siano due classi differenti, è possibile ritrovare dei principi attivi utili in caso di Disfunzione Cognitiva: si tratta della Propentofillina e della Nicergolina rispettivamente. Appartengono a gruppi differenti ma vanno a svolgere la stessa azione, ovvero causano vasodilatazione, migliorano la gittata cardiaca e di conseguenza migliorano il flusso ematico cerebrale, e con lui l'ossigeno che riesce a raggiungere il SNC<sup>17</sup>.

È importante anche ricordare che la Propentofillina nello specifico ricopre un ruolo neuroprotettivo, permettendo un aumento delle difese cellulari verso i danni ischemici e ossidativi<sup>7</sup>. La Nicergolina, invece, è in grado di aumentare l'attività metabolica neuronale<sup>17</sup>.

La Propentofillina viene usata spesso nel cane per la gestione della letargia e dell'apatia nei geriatrici, al dosaggio di 5 mg/kg BID<sup>7</sup>.

### **Antidepressivi triciclici (TCA)**

Gli antidepressivi triciclici sono utilizzati perché spesso alla base delle manifestazioni cliniche di un paziente con CCD possono esserci stati ansiosi, così come problemi di ansia e disagio che peggiorano il quadro di alterazione del ciclo-sonno veglia<sup>35</sup>. In realtà questa classe di farmaci va utilizzata con attenzione, soprattutto sugli animali anziani, in quanto se cuore, reni o fegato dovessero essere compromessi, queste molecole potrebbero peggiorare il quadro sistemico<sup>17</sup>.

Inoltre, possono aumentare il danno proprio a livello nervoso: nell'eziopatogenesi della Disfunzione Cognitiva vi è una riduzione dell'attività colinergica per apoptosi dei neuroni che sfruttano l'acetilcolina come neurotrasmettitore, per cui l'effetto anticolinergico di questa classe di principi attivi potrebbe favorire il percorso degenerativo, con un'ulteriore ricaduta sintomatologica<sup>36</sup>.

Gli antidepressivi triciclici più utilizzati sono due: l'Amitriptilina e la Clomipramina. In particolare, nel cane e nel gatto si somministra soprattutto la seconda, per l'azione più specifica a livello serotoninergico. Il dosaggio nel cane è di 1-2 mg/kg BID<sup>7</sup>.

### **Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI)**

Gli SSRI vanno a bloccare il re-uptake della serotonina, per cui hanno come target specifico i neuroni serotoninergici<sup>17</sup>. La serotonina è importante negli animali affetti da CCD, in quanto ha un effetto sulla modulazione del dolore, dell'umore ma soprattutto del sonno, per cui gioca un ruolo fondamentale in questi soggetti<sup>36</sup>.

Anche questa classe di farmaci, come la precedente, dovrebbe essere evitata nei pazienti con reni e fegato compromessi, ma anche nei diabetici per il rischio di alterazioni a carico della glicemia. Il loro vantaggio è soprattutto legato alla possibilità di utilizzarli a lungo termine senza problemi e al margine di sicurezza maggiore di IMAO e TCA<sup>35</sup>.

Nell'uomo si utilizza soprattutto la Sertralina, mentre nel cane generalmente viene prescritta la Fluoxetina, al dosaggio di 0.5-2 mg/kg BID nel cane.

### **Altri farmaci**

Si possono utilizzare poi anche altre classi di farmaci, in associazione o eventualmente per periodi minori.

Come terapia associata ad un altro farmaco è possibile utilizzare il Buspirone, ansiolitico appartenente alla famiglia degli Azapironi<sup>35</sup>. Il meccanismo di azione non è ancora ben conosciuto, pare intervenga come agonista serotoninergico, con effetto minore rispetto ad altri principi attivi, motivo per cui è adatto ad una associazione farmacologica piuttosto che a una monoterapia<sup>36</sup>.

Va prescritto in formulazione galenica in quanto non è disponibile in Italia e inoltre va somministrato 2-3 volte al giorno, per cui generalmente si cerca di creare delle crocchette contenenti il principio attivo per facilitare la somministrazione al proprietario<sup>35</sup>.

Il dosaggio totale per il cane è di: 0.5-2 mg/kg BID o TID<sup>36</sup>.

Per l'uso occasionale o nel breve periodo, invece, è possibile utilizzare le Benzodiazepine (BDZ). Questa classe di farmaci rientra negli ansiolitici e agisce tramite attivazione del GABA, neurotrasmettitore inibitorio. Hanno una velocità di azione elevata, motivo per il quale sono utili all'occasione, ma rischiano di indurre dipendenza, per cui è bene farne un uso prudente e non nel lungo periodo<sup>36</sup>.

Oltre a questo, sono farmaci che vanno a essere metabolizzati a livello epatico, per cui bisogna selezionare con cura i pazienti a cui somministrarli e cercare in ogni caso di utilizzare molecole senza intermedi attivi, focalizzandosi quindi su Lorazepam e Oxazepam (dosaggio rispettivamente di 0.02-0.1 mg/kg SID o BID, 0.04-0.5 mg/kg ogni ora)<sup>36</sup>.

Vi sono poi due farmaci che possono essere presi in considerazione e valutati, uno di questi è il Levetiracetam. Pare che questo principio attivo riesca a migliorare i sintomi di CCD e vada a diminuire l'ipereccitabilità presente in questi soggetti, in particolare questo è stato visto a livello umano in anziani affetti da Morbo di Alzheimer. Si pensa che il Levetiracetam possa andare a inibire il rilascio di glutammato, elemento importante a livello eziopatogenetico anche nel cane, e che abbia anche un ruolo nel miglioramento del funzionamento dei mitocondri a livello di SNC<sup>9</sup>.

Un'altra classe di farmaci che si può prendere in considerazione e che si sta studiando sono i FANS, ovvero gli antinfiammatori non steroidei. È stato riscontrato come nell'uomo i soggetti che assumono questi principi attivi siano a un rischio minore per lo sviluppo del Morbo di Alzheimer<sup>17</sup>. Visto che anche nel cane è dimostrata la presenza di processi infiammatori di basso grado a livello nervoso durante il progressivo avanzamento della Disfunzione Cognitiva, è possibile che anche questa specie possa trarre beneficio dalla somministrazione di FANS, in particolare del Carprofene<sup>9</sup>.

## Terapia dietetica e di integrazione

In associazione al trattamento farmacologico, una strategia terapeutica importante è andare ad agire sulla dieta e sull'integrazione: si cerca di contrastare gli effetti dannosi dovuti allo stress ossidativo e di migliorare quella che è la funzionalità mitocondriale<sup>27</sup>. Questo concetto è già ampiamente conosciuto in ambito umano, dove le linee guida sia dal punto di vista della prevenzione, ma anche come trattamento, prevedono particolari integrazioni e attenzioni dietetiche<sup>39</sup>.

Alla base di ogni considerazione in termini di nutrizione vi deve essere la certezza di offrire all'animale una dieta bilanciata, in particolare rapportata al suo fabbisogno energetico e alla sua età. Una volta stabilito questo, è possibile andare a valutare la presenza o un'eventuale integrazione di particolari sostanze o composti che aiutano sostenere le funzioni cerebrali e rallentare l'invecchiamento del cane disfunzionale, per quanto possibile.

Primi fra tutti vanno presi in considerazione i trigliceridi a media catena (Medium Chain Triglycerides – MCT), che vengono poi convertiti in corpi chetonici a livello epatico e utilizzati dagli astrociti e dalle cellule gliali: in questo modo si va a garantire una fonte energetica alternativa ai tessuti nervosi, altrimenti in difficoltà nei soggetti affetti da Disfunzione Cognitiva<sup>25</sup>. In aggiunta, i trigliceridi a media catena vanno a migliorare l'attività dei mitocondri, organelli essenziali per lo stato di salute del SNC<sup>9</sup>.

È stato visto poi come questi acidi grassi possano avere un ruolo nel contrastare la deposizione di  $\beta$ -amiloide a livello di corteccia cerebrale<sup>52</sup> e come un loro aumento a livello sanguigno possa favorire la diminuzione dello stato infiammatorio di basso grado che caratterizza l'eziopatogenesi della CCD<sup>38</sup>. A livello di funzioni cognitive si è notato come una supplementazione con MCT possa promuovere un miglioramento della memoria e dell'apprendimento spaziale, così come dell'attenzione visuo-spaziale, già un mese dopo l'inizio della somministrazione<sup>37</sup>.

Generalmente quando si parla di trigliceridi a media catena in questo ambito si tratta di acido caprico e acido caprilico, contenuti in grandi quantità per esempio nell'olio di cocco, oppure in formulazioni nutraceutiche create appositamente.

Solitamente questi integratori non contengono solo MCT, ma anche altre sostanze antiossidanti e vitamine, proprio perché è stato visto come questi composti lavorino in sinergia quando si tratta di supportare la funzionalità nervosa e rallentare la progressione del danno organico<sup>38</sup>.

Gli altri composti che generalmente si ritrovano nelle formulazioni commerciali per animali anziani – in forma preventiva – o per animali affetti da Disfunzione Cognitiva sono:

- Vitamina E: antiossidante liposolubile, la sua azione si esplica in particolare a livello di membrane cellulari, dove funge da protezione contro i danni causati dai radicali liberi dell'ossigeno;
- Vitamina C: vitamina idrosolubile, permette di preservare le cellule dai prodotti di rifiuto del loro metabolismo, in particolare in sinergia con la vitamina E;
- Vitamina B6: contribuisce alla sintesi di neurotrasmettitori, quali serotonina, noradrenalina e dopamina;
- Acido  $\alpha$ -lipoico: acido inorganico che ha azione antiossidante sia in maniera diretta, con il ruolo di cofattore in diverse reazioni mitocondriali, che indiretta, in quanto è in grado di rigenerare altri antiossidanti con la vitamina E ed il glutatione;
- L-carnitina: derivato amminoacidico sintetizzato a livello epatico, è importante per il metabolismo lipidico e per la funzionalità mitocondriale, può andare indirettamente anche a migliorare la circolazione sanguigna;
- Frutta e verdura: entrambe ricche di flavonoidi, carotenoidi e altre sostanze antiossidanti che sono di aiuto per i pazienti affetti da CCD<sup>27</sup>.

L'utilizzo in maniera congiunta di diversi tipi di composti non è un caso, ma è studiato per offrire il risultato migliore possibile al paziente. La strategia è cercare di ottenere dei miglioramenti lavorando su fronti diversi, ma sempre correlati. Da un lato si va a fornire un pannello completo e vaso di sostanze antiossidanti, mentre dall'altro l'attenzione viene posta sul supporto al lavoro dei mitocondri e sulla loro efficienza, andando a limitare il più possibile il danno ossidativo<sup>27</sup>.

Alcuni studi hanno mostrato come nel cane sia da valutare anche l'integrazione di fosfatidilserina, un fosfolipide di membrana che sembra dare importanti benefici negli animali a cui viene somministrato, in particolare in termini di memoria<sup>25</sup>.

Altri supplementi disponibili per cani affetti da CCD contengono invece S-adenosil-metionina (SAME): questa sostanza ha un ruolo nel mantenimento della fluidità delle membrane cellulari e nelle trasmissioni di messaggi chimici all'interno dell'organismo, oltre a favorire l'aumento della produzione di glutatione endogeno<sup>25</sup>.

Tra le piante utilizzabili è possibile annoverare il Ginkgo Biloba, in quanto esso possiede delle proprietà antiossidanti non trascurabili. Ma non è l'unico motivo per cui spesso si ritrova negli

integratori per i cani anziani: questa pianta, infatti, riesce a svolgere anche un'azione inibitrice naturale verso le MAO A e B, diminuendo la deplezione di trasmettitori, e va ad aumentare il flusso sanguigno diretto al cervello<sup>12</sup>.

Visto il ruolo che il microbiota intestinale può ricoprire nella CCD, si può considerare anche di fornire all'animale supplementi che vadano a migliorare il numero e il tipo di popolazione che colonizzano il suo intestino. Esistono in commercio sia prebiotici che probiotici per animali, utilizzabili a questo scopo<sup>44</sup>.

Tra i sintomi di Disfunzione Cognitiva che sono più spesso riportati dall'uomo si trovano i disturbi del ciclo sonno-veglia, che ovviamente causano alterazioni nella routine anche del proprietario. Per migliorare questa situazione è possibile valutare l'integrazione di Melatonina, sia per favorire il sonno ma anche il rilassamento, visto che dai primi studi che hanno come scopo il suo utilizzo in Medicina Veterinaria, pare che giochi un ruolo nella riduzione dell'ansia<sup>44</sup>.

Al di là di tutte le possibili formulazioni o sostanze, è bene ricordare sempre al proprietario come la terapia per la CCD non sia fatta da questo unico tassello o solo dai medicinali che si possono andare a somministrare al cane, ma si compone in realtà di tutte queste misure, unite al capitolo seguente, a formare un piano terapeutico ben più complesso. Questo per evitare che il proprietario abbia delle aspettative eccessive verso un integratore o un cambio di dieta: la corretta comunicazione è essenziale.

## **Terapia cognitivo – relazionale e modificazione ambientale**

La terapia comportamentale rappresenta l'ultima importante parte della terapia per la Disfunzione Cognitiva del cane anziano. È bene iniziarla il prima possibile e non trascurarla, comunicando in maniera chiara al proprietario il valore che assume insieme alla terapia farmacologia e dietetica. Ovviamente non esiste un protocollo che risulti adatto per qualsiasi paziente, ma ciascuna decisione va presa sulla base del carattere dell'animale, la sua situazione nel momento presente e la compliance del proprietario<sup>32</sup>.

I cani affetti da CCD possono trovare beneficio in primis dalla modificazione dell'ambiente in cui vivono: essendo il luogo in cui passano più tempo e allo stesso modo dove ora si sentono disorientati, è bene adottare una serie di strategie volte a migliorare la situazione, sia per l'animale che per il proprietario<sup>32</sup>. Viene sempre consigliata una rivalutazione degli spazi domestici, per esempio il luogo in cui l'animale si alimenta o le modalità per farlo accedere agli spazi (scalette aggiuntive, tappetini antiscivolo, ecc.), così come la creazione di spazi "a misura di anziano", dove il cane può rifugiarsi e sentirsi a proprio agio, soprattutto quando vi sono altri animali più giovani in casa<sup>32</sup>. Si consiglia di eliminare barriere architettoniche contro cui l'animale va a sbattere, oppure di cercare di evidenziare e segnalare le porte in modo tale che il cane non possa sbagliare e andarci contro<sup>32</sup>.

Per quanto riguarda il rapporto uomo – animale, il proprietario deve rendersi figura di riferimento per il proprio cane, ora più che mai: la creazione di routine, sia per le attività specifiche dell'animale come le uscite e i pasti, così come per le interazioni e il gioco, sono fondamentali e alla base di un corretto protocollo terapeutico. L'animale deve poter avere una routine di giornata prevedibile, in cui non vi sono sorprese che possano metterlo in difficoltà, sia in termini di processazione delle informazioni che di adattamento<sup>17</sup>.

I rapporti sociali e le attività di gioco rivestono un ruolo molto importante per i soggetti affetti da CCD, perché permettono di allenarsi alla processazione di stimoli esterni e ad elaborarli nella maniera corretta<sup>36</sup>. È bene organizzarle nella maniera più adeguata, quindi con sessioni di gioco brevi e costituite da esercizi semplici. Queste attività, inoltre, permettono al cane di compiere una serie di azioni appartenenti al proprio etogramma, favorendo un abbassamento del livello di stress e aumentando il benessere<sup>32</sup>. In particolare, l'animale deve poter continuare a fare le attività che gli davano piacere durante tutto l'arco della vita: andare al parco, al fiume, sono tutti stimoli che il cane può e deve avere nonostante la malattia, ovviamente nel limite delle possibilità<sup>44</sup>.

Anche i comandi e gli esercizi di obbedienza possono essere utili in questi contesti. È bene utilizzare sempre termini semplici e chiari, focalizzandosi in particolare sulla ricompensa: con un animale anziano, viste le sue fragilità, è necessario concentrarsi su sistemi di rinforzo positivo piuttosto che negativo, scegliendo con cura anche la modalità di premiazione (cibo, attenzioni, ecc.) in base al carattere e alla razza<sup>17</sup>. Questa linea di pensiero che si discosta dal concetto di rinforzo negativo è molto importante in questi soggetti, perché è alla base di tutto il lavoro che può essere fatto per aumentare i comportamenti considerati “positivi” e ridurre, invece, i comportamenti non desiderabili<sup>33</sup>. Infatti, la base della strategia terapeutica verso i cani affetti da Disfunzione Cognitiva deve comprendere il concetto di *affetto positivo*: non è possibile gestire questo tipo di problematiche degenerative con un atteggiamento diverso dalla gentilezza, proprio perché, così come i malati di Alzheimer, i cani affetti da CCD sono individui fragili e disorientati, che hanno bisogno di aiuto<sup>44</sup>.

Il movimento è un altro punto importante della terapia comportamentale: deve essere adeguato allo stato di salute dell'animale, visto che spesso saranno soggetti affetti anche da artrosi, e soprattutto deve essere eseguito con regolarità, in quanto è stato visto, sia nell'uomo che nei modelli animali, la sua importanza nel miglioramento dei sintomi clinici di demenza<sup>25</sup>. Questo tipo di attività deve essere supportato dal proprietario ma senza togliere all'animale la possibilità di essere autonomo: per esempio è bene che il cane, se ne è in grado, provi a salire i gradini da solo, anche se con il proprio padrone a fianco in sicurezza. Questo perché riuscire a fare parte delle attività quotidiane in autonomia permette all'animale di sentirsi più sicuro di sé<sup>44</sup>.

Infine, viste le alterazioni del ciclo-sonno veglia nei cani affetti da CCD, viene suggerito al proprietario di aiutare a regolare le ore di luce e buio con una corretta esposizione al sole durante il giorno e, allo stesso tempo, con la creazione del buio in casa dopo il tramonto. In questo modo si cerca di favorire la ripresa di un ritmo corretto e quindi del riposo notturno da parte dell'animale<sup>25</sup>.

Tutti questi elementi rappresentano singole unità di un unico puzzle, che nel suo insieme può facilitare la convivenza uomo-animale e può alleviare i sintomi del cane affetto da Disfunzione Cognitiva.



## Follow-up e prognosi

Una volta impostata la terapia verranno programmati dei follow-up regolari con tutte le figure coinvolte, che possono essere quindi il Medico Veterinario esperto in Comportamento animale, un Educatore Cinofilo che aiuta il proprietario in alcuni aspetti più pratici e, eventualmente, il Medico Veterinario curante per le patologie organiche riscontrate in fase di diagnosi. In questo modo è possibile valutare l'andamento dei sintomi clinici di demenza e il rapporto cane-proprietario.

Già dalla prima visita e dalla creazione del piano terapeutico, però, è bene parlare in maniera limpida con il proprietario di prognosi in caso di Disfunzione Cognitiva.

Prima di tutto questa dipende da diversi fattori:

- Presenza di altre patologie organiche;
- Durata dei segni clinici;
- Severità dei segni clinici;
- Definizione della qualità di vita del soggetto<sup>17</sup>.

Sicuramente, tenendo anche in considerazione l'età del soggetto, la presenza di patologie sistemiche concomitanti non favorisce la terapia per la CCD, in quanto si tratta comunque di un paziente anziano, il cui organismo si trova di per sé più in difficoltà. Per esempio, l'introduzione della terapia farmacologica va fatta valutando il metabolismo dei farmaci considerati e lo stato di salute dell'animale, nello specifico la funzionalità epatica e renale.<sup>7</sup>

I segni clinici sono il centro attorno a cui ruota tutta la gestione della Disfunzione Cognitiva, dalla diagnosi al trattamento, per cui è intuibile come la durata e la severità di queste manifestazioni ricoprano un ruolo cruciale anche nella definizione della prognosi dell'animale. La prontezza della diagnosi incide positivamente sulla prognosi, soprattutto perché permette di gestire i segni clinici mentre non sono ancora gravi, con un maggior tasso di rallentamento della progressione della malattia<sup>23</sup>.

Il fine ultimo della terapia per la Disfunzione Cognitiva è rallentare la progressione della patologia e gestire al meglio i segni clinici, cercando di migliorare la qualità di vita dell'animale e il rapporto con il proprietario. In questo contesto il concetto di "qualità di vita" è molto particolare, perché risulta essere dipendente dalla gravità di segni clinici. Spesso, infatti, non si tratta di animali consumati da una malattia che non si alimentano e si mostrano estremamente letargici, ma di animali fortemente a disagio, che comunque riescono a condurre la loro vita in un modo o nell'altro<sup>17</sup>.

Dunque, la definizione di qualità di vita del soggetto è un concetto molto delicato e che varia da animale ad animale, così come dalla famiglia che deve prendere l'ultima decisione per il proprio cane. In questa ottica la figura del Medico Veterinario diventa ancora più importante, perché il proprietario ricerca una persona di conforto e su cui fare affidamento, vista la sensibilità e la difficoltà dell'argomento. Il Medico deve quindi prendersi carico della situazione e gestirla in maniera chiara, comunicando con tatto e in modo professionale gli scenari che dal momento della diagnosi possono presentarsi al cane e alla sua famiglia<sup>17</sup>. Soprattutto è bene specificare che non esiste un protocollo da seguire in ciascuna situazione e che tutto deve essere fatto su misura dell'animale e dei proprietari, in base alla situazione clinica, socio-familiare ed emotiva che si presentano.

### **Nuove prospettive terapeutiche**

Ad oggi non esiste una cura per l'Alzheimer umano e nemmeno per Disfunzione Cognitiva del cane anziano. La ricerca, tuttavia, è da sempre impegnata a trovare delle armi con cui combattere l'inesorabile progressione della malattia nei soggetti affetti.

Nel giugno 2022 è stato pubblicato uno studio condotto da Valenzuela M. et al. in cui si è andati a testare un nuovo protocollo basato su l'inoculazione a livello di ippocampo di neuroprecursori autologhi ottenuti da biopsie cutanee, mediante stereotassi guidata da MRI. Il gruppo di ricerca è andato ad effettuare ciò su un gruppo di sei cani domestici affetti da CCD, diagnosticati come affrontato nel Capitolo 4, ovvero per esclusione di altre patologie organiche e per un punteggio indicativo al CCDR questionnaire<sup>56</sup>.

La procedura ha dato importanti risultati, quale una diminuzione dell'entità dei segni clinici, una remissione nel punteggio al CCDR e una durata di vita più lunga della media dei cani affetti da CCD non trattati<sup>56</sup>.

È un importante punto di partenza ma anche di svolta, perché rappresenta un'ottima base per la ricerca in ambito umano e allo stesso tempo potrebbe essere un fronte da approfondire anche per l'approccio veterinario alla patologia.

## CONCLUSIONI

La Disfunzione Cognitiva è sicuramente una patologia ad oggi sempre più presente nel panorama della Medicina Veterinaria, in quanto l'aspettativa di vita degli animali da compagnia si sta sempre più allungando grazie alle cure e allo stile di vita migliore che viene loro garantito. È stato visto, infatti, come il 30% dei cani con età compresa tra gli 11 e i 12 anni presenti almeno una alterazione comportamentale correlata all'età. Questa percentuale cresce fino al 70% nei cani di 15-16 anni. Di conseguenza la prevalenza di CCD viene stimata attorno al 14.2%<sup>29</sup>.

Purtroppo, però, il tasso di diagnosi non è proporzionale alla reale diffusione riscontrata, in quanto corrisponde a circa 1.9%, per cui si stima che questa patologia sia fortemente sotto diagnosticata al momento attuale<sup>46</sup>.

Questo dato può essere causato principalmente da due motivi: da un lato i proprietari spesso non sono correttamente informati sui segni di decadimento cognitivo e sono spinti a vedere i cambiamenti del proprio animale come semplici segni d'invecchiamento. Dall'altro lato la geriatria in campo Medico Veterinario è ancora in fase di sviluppo, per cui in molte occasioni a queste problematiche non viene data l'importanza che meritano<sup>6</sup>.

Per affrontare nella maniera più corretta la patologia e per darle la giusta importanza nel panorama clinico dell'età geriatrica, nel presente e nel futuro bisognerà puntare in primo luogo sulla corretta informazione del proprietario. Nel momento in cui l'animale inizia ad entrare in età sensibile è bene istruire i clienti a riconoscere i segni di cambiamento comportamentale che possono essere i primi stadi di Disfunzione Cognitiva. Bisogna ricordare l'importanza anche delle piccole variazioni, in quanto spesso le prime manifestazioni, come per esempio il fastidio durante le carezze e l'allontanamento, sono subdole e poco chiare. La compliance del proprietario è fondamentale, si deve mantenere un costante dialogo con il Medico, in assoluta trasparenza<sup>32</sup>. Ne deriva, quindi, che il Medico Veterinario assume un ruolo ancora più importante, in quanto deve avere la sensibilità di parlare con il proprietario al momento più opportuno e individuare, senza sottovalutare, i primi campanelli d'allarme della patologia.

Allo stesso tempo, però, sul fronte medico è necessario che vi sia una maggior formazione dei giovani Veterinari per quanto concerne le patologie dell'età geriatrica e soprattutto va messa in luce l'importanza di monitorare i cambiamenti comportamentale dei cani anziani. In questo senso potrebbe essere utile inserire da parte del Medico Veterinario curante le "visite anziano", tanto

importanti quanto le visite cucciolo, in quanto permetterebbero di fare un check-up generale del paziente ed iniziare un percorso di screening con cadenza annuale / semestrale<sup>6</sup>.

La somministrazione dei questionari visti precedentemente, unita a un buono controllo delle eventuali patologie organiche dell'animale è cruciale se si vuole migliorare l'approccio verso la Disfunzione Cognitiva e il cane anziano in generale.

Un ulteriore passo potrebbe essere, soprattutto a livello di studi epidemiologici e trial clinici, valutare l'introduzione dell'*indice di fragilità* (frailty index – FI) accennato precedentemente, in modo tale da avere una visione completa dell'animale e di tutto ciò che lo rende più fragile dal punto di vista della salute mentale e fisica<sup>2</sup>.

Soltanto in questo modo, quindi con una sinergia d'azione tra Medico Veterinario e proprietario, sarà possibile puntare alla corretta diagnosi e gestione della patologia e intervenire il più possibile in maniera preventiva. Infatti, da questo punto di vista, ciò che sarebbe più importante implementare nella comunicazione Veterinario – proprietario, è proprio il concetto di prevenzione. Così come nell'uomo quando si parla di Alzheimer, anche nel cane vi sono una serie di misure che possono essere prese col fine di supportare l'invecchiamento di successo piuttosto che non di successo. Se nell'uomo viene consigliato uno stile di vita sano in cui si compie molto movimento, lo stesso può essere traslato nel mondo canino, nel quale sarebbe bene che l'animale ricevesse per tutta la vita un corretto stimolo fisico, con giochi, passeggiate e molto altro. Sicuramente questo tipo di attività, eseguita in maniera costante e seguendo l'indole dell'animale, potrebbe giovare al cane, sia per quanto concerne la sfera emotiva e comportamentale, sia per quella fisica, riducendo per esempio il tasso di sovrappeso<sup>9</sup>.

Al pari dell'esercizio fisico va considerato anche l'esercizio mentale e cognitivo, che permette di mantenere attivo il cervello e consente al cane, così come all'uomo, di rimanere sempre stimolato e in grado di elaborare diverse risposte in base alla situazione in cui si trova<sup>9</sup>.

È stato suggerito che l'arricchimento cognitivo svolga un'azione neuroprotettiva, favorendo la plasticità neuronale<sup>28</sup>. Si pensa infatti che vi sia una *riserva cognitiva*, ovvero che il cervello possa utilizzare particolari network neurali come sistema di backup in caso di patologie degenerative cerebrali. In questa ottica, l'intrattenimento cognitivo per tutta la durata della vita favorirebbe la creazione di un maggior numero di network alternativi, utilizzabili quindi in caso le strutture nervose andassero incontro a danno progressivo<sup>9</sup>. Gli animali che hanno ricevuto una vita più stimolante da questo punto di vista risulterebbero perciò essere meno suscettibili all'instaurarsi della patologia e più responsivi in termini terapeutici e di rallentamento della progressione<sup>28</sup>.

Allo stesso tempo, oltre alle abitudini di vita e all'arricchimento cognitivo che il proprietario è in grado di dare all'animale, sarebbe necessario aumentare la consapevolezza riguardo come aiutare il proprio animale mentre sta invecchiando. Arrivati all'età geriatrica, infatti, per quanto sia possibile e auspicabile che il cane invecchi senza particolari difficoltà, è bene che il proprietario sia istruito su come supportare al meglio il proprio amico in questa fase delicata della vita. Alcune modificazioni comportamentali e ambientali, infatti, così come integrazioni dietetiche, possono essere prese in considerazione anche senza diagnosi di CCD, come supporto ulteriore a un invecchiamento di successo.

Come detto all'inizio, *invecchiare non è una malattia* e il cane che per tutta la sua vita è stato il migliore amico del proprio compagno umano merita di essere considerato anche se ora è troppo debole per correre o fatica a salire le scale<sup>17</sup>. Il compito del proprietario è essere in grado di supportare ed essere amico del proprio animale nel momento in cui questo ne ha più bisogno, ovvero quando inizia a perdere le sicurezze che aveva avuto negli anni precedenti. Allo stesso modo, il compito del Medico Veterinario è da un lato istruire ed essere di riferimento per il proprietario in questa parte finale del viaggio col proprio animale, e dall'altro essere informato e competente al fine di poter offrire le migliori cure possibili al cane, fino all'ultimo atto di amore. Perché anche se diventa difficile, l'unica cosa che vuole il cane, anche e soprattutto se affetto da Disfunzione Cognitiva, è non essere lasciato solo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ballantyne KC. Separation, Confinement, or Noises: What Is Scaring That Dog? *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. 2018;48(3):367-386.
2. Banzato T, Franzo G, di Maggio R, et al. A Frailty Index based on clinical data to quantify mortality risk in dogs. *Sci Rep*. 2019;9(1).
3. Barone R. *Anatomia Comparata Dei Mammiferi Domestici*. Vol 6 Neurologia.; 2006, Edagricole.
4. Bower C. Il ruolo della Medicina Comportamentale nella pratica veterinaria. In: Horwitz DF, Mills DS, Heath S, eds. *Terapia Comportamentale Del Cane e Del Gatto*. UTET; 2004:1-9.
5. Ciaramella P. Esame obiettivo generale. In: *Semeiologia Clinica Veterinaria*. (2014). Poletto Editore; 2019:69-120.
6. Colangeli Raimondo, Corrado Sgarbi. Riconoscere e monitorare i segni clinici di invecchiamento cerebrale nel cane: una metodologia per il veterinario generalista. *Veterinaria*. 2005;(4):19-23.
7. Crowell-Davies SL, Landsberg GM. Pharmacology and pheromone therapy. In: Horwitz DF, Mills DS, eds. *BSAVA Manual of Canine and Feline Behavioural Medicine*. BSAVA; 2015:245-258.
8. Cummings BJ, Head E, Afagh AJ, Milgram NW, Cotman CW.  $\beta$ -Amyloid Accumulation Correlates with Cognitive Dysfunction in the Aged Canine. *Neurobiol Learn Mem*. 1996;66(1):11-23.
9. Dewey CW, Davies ES, Xie H, Wakshlag JJ. Canine Cognitive Dysfunction: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. 2019;49(3):477-499.

10. Dewey CW, Rishniw M, Johnson PJ, et al. Canine cognitive dysfunction patients have reduced total hippocampal volume compared with aging control dogs: A comparative magnetic resonance imaging study. *Open Vet J.* 2020;10(4):438-442.
11. Direttore C, Rassu RS, Carlo A di, Mariano A, Macchia V. *Struttura e Funzioni Delle Matrix Metallo-Proteinasi (MMPs)*, Caleidoscopio italiano, Medical Systems Spa.; 2003
12. Dowling ALS, Head E. Antioxidants in the canine model of human aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 2012;1822(5):685-689.
13. Epstein M, Landsberg G, Duncan AB, Lascelles X, Marks SL, Schaedler JM. AAHA Senior Care Guidelines for Dogs and Cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2005;(41):81-91.
14. Ettinger SJ, Feldman Edward, Cote Etienne. Distinguishing Behavioral Disorders from Medical Disorders. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine - Expert Consult.* Vol 1. 8°. 2019:377-381.
15. Fast R, Schütt T, Toft N, Møller A, Berendt M. An Observational Study with Long-Term Follow-Up of Canine Cognitive Dysfunction: Clinical Characteristics, Survival, and Risk Factors. *J Vet Intern Med.* 2013;27(4):822-829
16. Gandini G, D'Angelo A. Esame del sistema nervoso (esame neurologico). In: Ciaramella P, ed. *Semeiologia Clinica Veterinaria.* Poletto Editore; 2019:245-290.
17. Heath S. Problemi comportamentali negli animali anziani. In: Horwitz DF, Mills DS, Heath S, eds. *Terapia Comportamentale Del Cane e Del Gatto.* UTET; 2004:135-146.
18. Hoel JA, Templeton GB, Fefer G, et al. Sustained Gaze Is a Reliable In-home Test of Attention for Aging Pet Dogs. *Front Vet Sci.* 2021;8.
19. Kiatipattanasakul W, Nakamura S ichiro, Hossain MM, et al. Apoptosis in the aged dog brain. *Acta Neuropathol.* 1996;(92):242-248.

20. Kubinyi E, Bel Rhali S, Sándor S, Szabó A, Felföldi T. Gut microbiome composition is associated with age and memory performance in pet dogs. *Animals*. 2020;10(9):1-10.
21. Landsberg G, Araujo JA. Behavior problems in geriatric pets. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. 2005;35(3):675-698.
22. Landsberg Gary. Therapeutic Options for Cognitive Decline in Senior Pets. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2006.
23. Landsberg GM, Denenberg S. Behaviour problems in the senior pet. In: Horwitz DF, Mills DS, eds. *BSAVA Manual of Canine and Feline Behavioural Medicine*. 2°. BSAVA; 2015:127-135.
24. Landsberg GM, DePorter T, Araujo JA. Clinical signs and management of anxiety, sleeplessness, and cognitive dysfunction in the senior pet. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. 2011;41(3):565-590
25. Landsberg GM, Nichol J, Araujo JA. Cognitive Dysfunction Syndrome. A Disease of Canine and Feline Brain Aging. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. 2012;42(4):749-768.
26. Madari A, Farbakova J, Katina S, et al. Assessment of severity and progression of canine cognitive dysfunction syndrome using the CANine DEmentia Scale (CADES). *Appl Anim Behav Sci*. 2015;171:138-145.
27. Milgram N, Zicker S, Head E, et al. Dietary enrichment counteracts age-associated cognitive dysfunction in canines. *Neurobiol Aging*. 2002;23(5):737-745.
28. Milgram NW, Siwak-Tapp CT, Araujo J, Head E. Neuroprotective effects of cognitive enrichment. *Ageing Res Rev*. 2006;5(3):354-369.
29. Neilson JC, Hart BL, Cliff KD, Ruehl WW. Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2001;218(11).



30. Noh D, Choi S, Choi H, Lee Y, Lee K. Evaluation of interthalamic adhesion size as an indicator of brain atrophy in dogs with and without cognitive dysfunction. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 2017;58(5):581-587.
31. O. V. Sjaastad, I. Sand, K. Hove. *Fisiologia Degli Animali Domestici*.; Casa Editrice Ambrosiana, 2013.
32. Osella MC, Bergamasco L, Badino P. I disturbi comportamentali geriatrici del cane: valutazione clinica, comportamentale ed approccio terapeutico. *Veterinaria*; 2003.
33. Overall KL. *Manual of Clinical Behavioral Medicine for Dogs and Cats*. Elsevier; 2013.
34. Pageat P. Semeiotica dei disturbi comportamentali e gestione della consultazione. In: Pageat P, ed. *Patologia Comportamentale Del Cane*. 2004:153-155.
35. Palestini C. Materiale del Corso a scelta di Neurofarmacologia Clinica e Farmacologia Comportamentale, 2021.
36. Palestini C, Mazzola S, Cannas S. La disfunzione cognitiva nell'animale anziano. *Veterinaria*. 2019.
37. Pan Y. Enhancing Brain Functions in Senior Dogs: A New Nutritional Approach. *Top Companion Anim Med*. 2011;26(1):10-16.
38. Pan Y, Landsberg G, Mougeot I, et al. Efficacy of a Therapeutic Diet on Dogs With Signs of Cognitive Dysfunction Syndrome (CDS): A Prospective Double Blinded Placebo Controlled Clinical Study. *Front Nutr*. 2018;5.
39. Pistollato F, Iglesias RC, Ruiz R, et al. Nutritional patterns associated with the maintenance of neurocognitive functions and the risk of dementia and Alzheimer's disease: A focus on human studies. *Pharmacol Res*. 2018;131:32-43.

40. Platt SR, Olby NJ. *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*. 4°. (Platt SR, Olby NJ, eds.); 2015.
41. Pugliese M, Carrasco JL, Andrade C, Mas E, Mascort J, Mahy N. Severe cognitive impairment correlates with higher cerebrospinal fluid levels of lactate and pyruvate in a canine model of senile dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(4):603-610.
42. Rofina JE, van Ederen AM, Toussaint MJM, et al. Cognitive disturbances in old dogs suffering from the canine counterpart of Alzheimer's disease. *Brain Res*. 2006;1069(1):216-226.
43. Ruple A, Maclean E, Snyder-Mackler N, Creevy KE, Promislow D. Dog Models of Aging. Published online 2022.
44. Sabrina Giussani. Inflammaging: dolore e psiche nel cane anziano, *VetChannel*, 2020.
45. Salvin HE, McGreevy PD, Sachdev PS, Valenzuela MJ. The canine cognitive dysfunction rating scale (CCDR): A data-driven and ecologically relevant assessment tool. *Veterinary Journal*. 2011;188(3):331-336.
46. Salvin HE, McGreevy PD, Sachdev PS, Valenzuela MJ. Under diagnosis of canine cognitive dysfunction: A cross-sectional survey of older companion dogs. *Veterinary Journal*. 2010;184(3):277-281.
47. Sándor S, Kubinyi E. Genetic Pathways of Aging and Their Relevance in the Dog as a Natural Model of Human Aging. *Front Genet*. 2019;10.
48. Scarpante E, Cherubini GB, de Stefani A, Taeymans O. Magnetic resonance imaging features of leukoaraiosis in elderly dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 2017;58(4):389-398.

49. Silva MVF, Loures CDMG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho MDG. Alzheimer's disease: Risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci.* 2019
50. Sluka CM, Stanko K, Campbell A, et al. Incidental spatial memory in the domestic dog (*Canis familiaris*). *Learn Behav.* 2018;46(4):513-521.
51. Szabó D, Miklósi Á, Kubinyi E. Owner reported sensory impairments affect behavioral signs associated with cognitive decline in dogs. *Behavioral Processes.* 2018;157:354-360.
52. Taha AY, Henderson ST, Burnham WM. Dietary Enrichment with Medium Chain Triglycerides (AC-1203) Elevates Polyunsaturated Fatty Acids in the Parietal Cortex of Aged Dogs: Implications for Treating Age-Related Cognitive Decline. *Neurochem Res.* 2009;34(9):1619-1625.
53. Takeuchi T, Harada E. *Age-Related Changes in Sleep-Wake Rhythm in Dog*, Behav Brain Res. 2002, Oct 17;136(1):193-9
54. Tesi di Laurea di Landucci Marco. *Clinica dei disturbi comportamentali nel cane anziano*. Università degli Studi di Pisa; 2006.
55. Urfer SR, Darvas M, Czeibert K, et al. Canine Cognitive Dysfunction (CCD) scores correlate with amyloid beta 42 levels in dog brain tissue. *Geroscience.* 2021;43(5):2379-2386.
56. Valenzuela M, Duncan T, Abey A, et al. Autologous skin-derived neural precursor cell therapy reverses canine Alzheimer dementia-like syndrome in a proof of concept veterinary trial. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1).
57. Vandavelde M, Fatzer R, Guarda F. Capitolo 20: Sistema nervoso. In: Guarda F, Mandelli G, Biolatti B, eds. *Trattato Di Anatomia Patologica Veterinaria*. 4°. UTET; 2013.
58. Watowich MM, MacLean EL, Hare B, et al. Age influences domestic dog cognitive performance independent of average breed lifespan. *Anim Cogn.* 2020;23(4):795-805.