

Sammendrag

Kognitiv dysfunktion/demens hos hund er en underdiagnosticeret sygdom blandt ældre hunde. Sygdommen har en del fælles karakteristika med human Alzheimers. At differentiere normal aldring fra patologisk aldring er en udfordring for såvel dyrlægen som den praktiserende læge. Differentieringen besværliggøres ikke mindst af manglen på en specifik biologisk markør og tests, som kan identificere og skelne syge fra raske. Hos såvel hunde som mennesker er der individer, som udvikler kognitiv dysfunktion med alderen til en grad, der er svært invaliderende. De kliniske symptomer korrelerer med neuropatologi i den aldrende hjerne hos hunde og hos mennesker, hvor der udvikles senile aflejringer af varierende grad.

I denne artikel gennemgås det kliniske billede samt neuropatologiske karakteristika hos hunde og mennesker med kognitiv dysfunktion. Desuden beskrives diagnostiske og terapeutiske muligheder.

Herudover beskrives kort et forskningsprojekt ved »Hospital for Mindre Husdyr«, Københavns Universitet, i samarbejde med »Center for Integrativ Neuroscience«, Århus Universitet, omhandlende diagnosticering af kognitiv dysfunktion hos hund samt Alzheimers hos mennesker.

Summary

Cognitive dysfunction, also named dementia in dogs, is an underdiagnosed condition in elderly dogs and believed to share many similarities with Alzheimer's in man. To differentiate normal aging from pathological aging is a challenge to both the veterinarian and the physician. The differentiation is further complicated by the lack of a specific biological marker, which could enable us to distinguish affected from those not affected. Both dogs and man develop cognitive dysfunction as aging to a degree, which may be invalidating to some individuals. Similar neuropathology develops in the aging brain in dogs and man. Both species develop senile plaques, with the severity roughly corresponding to the degree of cognitive impairment. This paper describes the clinical picture and neuropathology in dogs with cognitive dysfunction and makes comparisons to Alzheimer's in man. Diagnostic management and therapeutic options is described.

This paper also outlines a research project cooperation between »The Department of Small Animal Clinical Sciences«, University of Copenhagen and »The Centre for Integrative Neuroscience«, Aarhus University regarding diagnosing cognitive dysfunction in dogs and Alzheimer's in man.



[Rikke Fast¹ og Mette Berendt²]

¹Dyrlæge, ph.d.-studerende, Det Biovidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, Institut for Mindre Husdyr, Dyrlægevej 16, 1870 Frederiksberg C.

²Dyrlæge, ph.d., lektor, Det Biovidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, Institut for Mindre Husdyr, Dyrlægevej 16, 1870 Frederiksberg C.,

Ligesom levealderen for mennesker i vesten er stigende, så bliver hunde i dag også ældre end tidligere. Dette skyldes ikke mindst de leveforhold, vi tilbyder hunden som fuldgældigt medlem af familien, med deraf følgende gode livsvilkår og bedret sundhedsstatus. Inden for det seneste årti er der veterinært kommet mere fokus på den geriatriske hund, både i forhold til de somatiske sygdomme, som kan være aldersrelaterede, men også i forhold til de symptomer på demens som naturligt opstår, når dyret opnår en høj levealder og som kan være meget generende for hund og ejer.

Det har vist sig, at den geriatriske hund med demens, spontant deler mange kliniske og histopatologiske karakteristika med human Alzheimers (1,2,3,4,5).

For hunden med demens sygdom, får symptomerne ofte så store konsekvenser for dyrets livskvalitet og/eller for familiens livsrytme, at hunden aflives. Forud for denne situation har der været en længere periode med svære overvejelser for ejeren pro et kontra at træffe det

vanskelige valg, at sige farvel til et dyr, som har været mange år i familien. For at kunne diagnosticere og behandle sygdommen samt vejlede ejeren bedst muligt, er det vigtigt at kende og forstå mekanismerne bag og symptomatologien ved kognitiv dysfunktion hos hund.

Baggrund

Ordet kognition kommer fra det latinske ord *cognitus*, som betyder at vide. Kognition refererer til den måde, hvorpå vi bearbejder viden og udnytter denne viden i samarbejde med hukommelsen til at ændre vores adfærd (6).

Opståede adfærdsproblemer hos hunde i en sen alder så som destruktiv adfærd, vokalisering, urenlighed og separationsangst har vist sig at være et stort problem for mange hunde og deres ejere (7). Problemet vurderes at være tiltagende, idet familiehunden i stigende grad opnår en højere og højere levealder.

Alzheimers sygdom hos mennesker er en neurodegenerativ lidelse, der er karakteriseret ved, at den sætter langsomt

Kognitiv dysfunktion/demens hos hund

– en overset sygdom med Alzheimers karakteristika

ind og progredierer med et gradvist øget hukommelsestab samt reducere af andre hjernefunktioner. Lidelsen er til dato den hyppigste form for demens. Ud af de 24 millioner mennesker, der lever med demens på verdensplan, har ca. 60 % Alzheimers – dette tal er estimeret til at stige med 4-6 millioner om året (8). Der er stort fokus på forskning inden for Alzheimers, men sygdommens ætiologi er stadig ikke fuldt afklaret.

Neuropatologisk kendetegnende for denne sygdom er, at der i hjernen ophobes aflejringer af misfoldet protein, såkaldt beta-amyloid, der benævnes »senile plaques«. Dette kan forekomme år før symptomer erkendes. Teorien er, at amyloiden efterhånden skader hjernecellerne med nedsat funktion til følge. Senile plaques danner sammen med »neurofibrillary tangles« eller neurofibrillært netværk (som ligeledes er misfoldet protein, dog indeni nervecellerne) sygdommens klassiske karakteristika (9).

Hjernens aldring hos hunde og mennesker har mange ligheder, og desuden deler hunden og mennesket samme miljø, hvilket gør det oplagt at studere hunde med demens som model for Alzheimers hos mennesker og at forstå baggrunden for demens hos hund ud fra de oplysninger, som allerede foreligger om demens humant.

Forandringer fundet ved undersøgelser af hjernen hos ældre mennesker er tilsvarende fundet hos aldrende hunde. Det gælder en del morfologiske karakteristika inklusive atrofi af cortex, myelindegeneration i den hvide substans, ophobning af beta-amyloid protein, DNA skade samt oxidativ skade (1,2,3,4,5). Neurofibrillære tangles, som erkendes humant, findes sjældent hos andre arter

og er kun i få tilfælde fundet hos hunden (10).

Ved vurdering af hundes kognitive funktion benyttes en neuropsykologisk human tilgang, hvor der anvendes tests, som er sensitive for specifikke hjerneområder. Hos hund er det nødvendigt at bruge godbidder, når testen udføres, hvilket motiverer hundene til at lære testen. Generelt har det vist sig, at gamle hunde er i stand til at lære simple færdigheder i samme grad som yngre hunde. Når det derimod gælder færdigheder, som er afhængig af den prefrontale cortex, ansvarlig for den kognitive funktion, viser det sig, at de geriatriske hunde »performer« dårligere og har problemer med at omstille sig til at respondere på nye stimuli. Når det angår hukommelsen, kan denne også måles systematisk ved brug af tests udviklet til primater (11).

Som det fremgår af ovenstående kan hundes faldende kognitive funktion monitoreres direkte med tests under kontrollerede laboratorieforhold, men desværre endnu ikke i klinisk praksis.

Kliniske symptomer og diagnostik

Både ved begyndende Alzheimers og ved anden demenssygdom hos mennesker er hukommelsessvigt et af de første symptomer, som den syge klager over. Ved Alzheimers vil sygdomssymptomerne herefter udvikle sig med tiltagende adfærdsproblemer i form af forvirring, desorientering, depression, ændret søvnmønster og i den forbindelse ofte søvnløshed, aggression, inkontinens og angst (12).

Humant benyttes der på hukommelsesklinikker forskellige mentale tests, der

klassificerer graden af demens og hjælper til at udelukke differentialdiagnoser samt måle sygdommens udvikling. Hvor neuropsykologiske tests vurderer sproget og rumfornemmelse, og kognitiv kontrol vurderer adfærds- og funktions-tests – dvs. hvorledes patienten klarer sig med hverdagsopgaver.

Ved klinisk vurdering af demens hos hund hviler en meget stor del af diagnosen på den anamnese, som ejeren præsenterer. Symptomerne vil i begyndelsen af sygdomsforløbet være diskrete for herefter at manifestere sig mere massivt med tiden.

Meget typiske symptomer, som ejer vil rapportere, vil være desorientering (hvor hunden vandrer hvileløst rundt), umotiverede angstanfald, forvirring i forhold til kendte omgivelser, hunden bliver fanget i hjørner, stirrer ind i væggen, eller der er formålsløs gøen. Hunden kan også have en ændret interaktion med mennesker og dyr, hvor den ændrer adfærd i forhold til tidligere, fx kan den finde på at bide på grund af angst eller modsat måske slet ikke reagerer på omgivelserne. Til stor frustration for ejeren optræder også hyppigt et ændret søvnmønster, hvor hunden generelt sover mere om dagen, men ofte er vågen og urolig om natten. Desuden ses øget tendens til urenlighed, selv når hunden lige har været ude, og hvor gastrointestinale eller urogenitale lidelser kan udelukkes. Hunden kan også udvikle nedsat kontaktfuldhed til ejeren eller modsat udvikle en udtalt separationsangst, hvor den konstant overvåger og følger sin ejer.

Kliniske symptomer på kognitiv dysfunktion hos hund kan evalueres klinisk ved hjælp af spørgeskemaer eller afkrydsningsskemaer (13,14,15).



I et studie med 187 hunde i alderen 11-16 år baseret på telefoninterviews blev der fokuseret på de 4 symptomer: desorientering, ændret social interaktion, renlighed og søvnmønster. Signifikant aldersrelateret forringelse kunne noteres i alle 4 adfærds-kategorier. Studiet viste desuden, at hvis forringelse inden for blot én kategori skulle legitimere brugen af medicin, ville 30 % af hunde i 11-12 års alderen være kandidater til dette, og i alderen 15-16 år drejede det sig om 70 % (16).

Ligesom hos mennesker med Alzheimers er kognitiv dysfunktion hos hund en udelukkelsesdiagnose. Hunden skal have flere samtidige symptomer på kognitive deficits, for at kvalificere til en demensdiagnose, og somatiske sygdomme, der kan præsentere sig med sammenlignelige symptomer, skal udelukkes. Det kan derfor anbefales at henvise til en praksis med specialviden og erfaring inden for neurologi, adfærd eller geriatri ved udredning af hunde med formodet kognitiv dysfunktion (17).

Terapi

Humant består den medicinske behandling primært af cholinesterasehæmmere. Årsagen til benyttelsen af denne type medicin begrundes med, at man post-mortem har fundet nedsat antal af cholinerge celler i hjernen hos patienter med Alzheimers. Behandling med cholinesterasehæmmere kan forbedre den kognitive status signifikant, men patienternes respons har vist sig at være meget individuel (18).

MAO-B hæmmere (Mono Amine Oxidase), der hæmmer nedbrydningen af neurotransmitteren dopamin, er en anden type medicin, der benyttes til mennesker med Alzheimers og som også benyttes til hunde med kognitiv dysfunktion. MAO-B hæmmeren Selegiline® er det eneste præparat på markedet, der er godkendt til behandling af hunde med kognitiv dysfunktion og har udover sin Dopaminøgende funktion, en effekt der eventuelt kan tilskrives metaboliseringen til L-amphetamin og L-methamphetamin, samt en antioxidant effekt. Dosis er ½-1 mg/kg en gang daglig, gerne om morgenen. Bivirkninger kan optræde i

form af fx vomitus, diarre, anorexi, rastløshed og anæmi (19). Hunde har efter behandling udvist signifikant forbedring af demenssymptomer, men respons har været variabelt, og det samme gælder tidsrummet fra initiering af terapi til et respons kunne erkendes (20).

Igennem de sidste 20 år er der forsket meget i antioxidanters og NSAIDs rolle i behandlingen af kognitiv dysfunktion, idet inflammation er et karakteristisk træk i udviklingen af de neuropatologiske forandringer. Det er vist, at mennesker som regelmæssigt benytter NSAIDs, har en reduceret risiko for at udvikle Alzheimers, og hos transgene mus har Ibuprofen® vist sig at reducere akkumuleringen af beta-amyloid (21,22). Dette er endnu ikke undersøgt for hund.

Påvisningen af et nedsat niveau af anti-oxidanter i den aldrende hunds hjerne har medført en udvikling af kosttilskud til at bekæmpe frie radikaler (4). Et præliminært studie har vist markant bedring af demenssymptomer hos hunde ved brug af kosttilskuddet Senilife®, som indeholder Gingko Biloba, phosphatidylserine (fosfolipid), B6 vitamin og E-vitamin (23). Der kan også være positiv effekt af fodring med fuldfoder tilsat anti-oxidanter. Kombineres anti-oxydantberiget foder med træning, som stimulerer den geriatrike hunds hjerne, opnås endnu større bedring af demenssymptomer end ved fodring med specialfoder alene (24).

Konklusion

Kognitiv dysfunktionssyndrom, senilitet eller demens hos hund betegner en tilstand i hjernen, som indtil videre har begrænsede behandlingsmuligheder. Der er tale om en gradvis progredierende neurodegenerativ sygdom med en symptomatologi, som er handikappende for hunden og meget generende for ejeren. Der er tale om en patientgruppe som dyrlæger kan forvente at se i øget omfang i takt med at hundens livslængde øges generelt.

Det er derfor vigtigt at forske aktivt i sygdommens ætiologi samt potentielle præventive foranstaltninger og mulige nye behandlingsstrategier.

Forskningsprojekt (ph.d.-projekt) ved Institut for Mindre Husdyr og Center for Funktionel Integrativ Neuroscience (CFIN)

Formålet med forskningsprojektet er at beskrive og afdække kliniske symptomer, ætiologi og patologi ved demens hos hund og hermed belyses aspekter af sygdommen, der kan resultere i ny viden og fremtidige redskaber til diagnostik og behandling samt komparativ forskning mellem hund og menneske.

Projektet tager udgangspunkt i den aldrende hund med symptomer på demens. Klienten modtager et indledende spørgeskema og inviteres herefter til IMHS, hvor yderligere spørgeskemaer vil blive gennemgået, og andre lidelser som årsag til symptomer vil blive udelukket. De sværest afficerede hunde vil blive tilbudt PET-scanning, for at kortlægge udbredelsen af eventuelle amyloidaflejringer. Resultater fra et samtidigt humant studie på CFIN vil ved afslutning af begge projekter blive sammenlignet.

Et samarbejde med praktiserende dyrlæger i hele Danmark vil være af stor betydning for projektet, og henvisning af demente hunde vil være meget velkommen.

Vi søger primært mellemstore hunde over 8 år med symptomer som beskrevet i ovenstående artikel. Deltagende patienter vil drage fordel af deltagelse i studiet ved evaluering af klinisk og neurologisk undersøgelse, parakliniske undersøgelser og et udvalgt antal patienter vil desuden få PET- og MRI-scannet hjernen. Undersøgelse vil blive udført gratis for inkluderede patienter. Henvendende dyrlæge vil modtage kopi af undersøgelser. Kontakt dyrlæge Rikke Fast, Institut for Mindre Husdyr, rf@life.ku.dk, tlf. 35 33 29 14 eller 35 33 29 30.

Projektet udføres af dyrlæge Rikke Fast, ph.d. studerende Hovedvejleder lektor Mette Berendt, dyrlæge, ph.d. (IMH, LIFE)

Projektvejleder lektor Arne Møller, læge, (CFIN, Århus Universitet)

Referencer

- 1) Anderson, A. J., Ruehl, W. W., Fleischmann, L. K., Stenstrom, K., Entriiken, T. L., & Cummings, B. J. »DNA damage and apoptosis in the aged canine brain: Relationship to a beta deposition in the absence of neuritic pathology«, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2000, vol. 24, no. 5, 787-799.
- 2) Borrás, D., Ferrer, I., & Pumarola, M., »Age-related changes in the brain of the dog«, *Veterinary Pathology*, 1999, vol. 36, no. 3, 202-211.
- 3) Ferrer, I., Pumarola, M., Rivera, R., Zujar, M. J., Cruz, S. F., & Vidal, A., »Primary central white matter degeneration in old dogs«, *Acta Neuropathologica*, 1993, vol. 86, no. 2, 172-175.
- 4) Kiatipattanasakul, W., Nakamura, S., Koruki, K., Nakayama, H., Doi, K. Immunohistochemical detection of anti-oxidative stress enzymes in the dog brain, *Neuropathology* 1997, vol.17, no.4 307-312.
- 5) Su, M. Y., Head, E., Brooks, W. M., Wang, Z. H., Muggenburg, B. A., Adam, G. E., Sutherland, R., Cotman, C. W., & Nalcioglu, O., »Magnetic resonance imaging of anatomic and vascular characteristics in a canine model of human aging«, *Neurobiology of Aging*, 1998, vol. 19, no. 5, 479-485.
- 6) <http://en.wikipedia.org/wiki/Cognition>
- 7) Chapman, B.L., Voith, V.L., »Behavioral problems in old dogs: 26 cases (1984-1987)«, *JAVMA*, 1990, vol 196 no 6, 944-6.
- 8) Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., Huang, Y., Jorm, A., Mathers, C., Menezes, P. R., Rimmer, E., & Sczafuca, M. 5 A.D., »Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study«, *The Lancet*, 2005, vol. 366, no. 9503, 2112-2117.
- 9) Cummings, B. J., Pike, C. J., Shankle, R., & Cotman, C. W., »[beta]-amyloid deposition and other measures of neuropathology predict cognitive status in Alzheimer's disease«, *Neurobiology of Aging*, 1996, vol. 17, no. 6, 921-933.
- 10) Papaioannou, N., Tooten, P. C. J., van Ederen, A. M., Bohl, J. R. E., Rofina, J., Tsangaris, T., & Gruys, E., »Immunohistochemical investigation of the brain of aged dogs. I. detection of neurofibrillary tangles and of 4-hydroxynonenal protein, an oxidative damage product, in senile plaques«, *Amyloid-Journal of Protein Folding Disorders*, 2001, vol. 8, no. 1, 11-21.
- 11) Adams, B., Chan, A., Callahan, H., Siwak, C., Tapp, D., Ikeda-Douglas, C., Atkinson, P., Head, E., Cotman, C. W., & Milgram, N. W., »Use of a delayed non-matching to position task to model age-dependent cognitive decline in the dog«, *Behavioural Brain Research*, 2000, vol. 108, no. 1, 47-56.
- 12) Morris, J. C., Storandt, M., Miller, J. P., McKeel, D. W., Price, J. L., Rubin, E. H., & Berg, L., »Mild Cognitive Impairment Represents Early-Stage Alzheimer Disease«, *Archives of Neurology*, 2001, vol. 58, no. 3, 397-405.
- 13) Colle, M. A., Hauw, J. J., Crespeau, F., Uchiyama, T., Akiyama, H., Checler, F., Pageat, P., & Duykaerts, C., »Vascular and parenchymal A beta deposition in the aging dog: correlation with behaviour«, *Neurobiology of Aging*, 2000, vol. 21, no. 5, 695-704.
- 14) Kiatipattanasakul, W., Nakamura, S., Hossain, M. M., Nakayama, H., Uchino, T., Shumiya, S., Goto, N., & Doi, K. »Apoptosis in the aged dog brain«, *Acta Neuropathologica*, 1996, vol. 92, no. 3, 242-248.
- 15) Rofina, J. E., van Ederen, A. M., Tousseint, M. J. M., Secreve, M., van der Spek, A., van der Meer, I., Van Eerdenburg, F. C. M., & Gruys, E., »Cognitive disturbances in old dogs suffering from the canine counterpart of Alzheimer's disease«, *Brain Research*, 2006, vol. 1069, no. 1, 216-226.
- 16) Neilson, J. C., Hart, B. L., Cliff, K. D., & Ruehl, W. W., »Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs«, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2001, vol. 218, no. 11, 1787-1791.
- 17) Ruehl, W. W., Bruyette, D. S., DePaoli, A., Cotman, C. W., Head, E., Milgram, N. W., & Cummings, B. J., »Canine cognitive dysfunction as a model for human age-related cognitive decline, dementia and Alzheimer's disease: clinical presentation, cognitive testing, pathology and response to 1-deprenyl therapy«, *Current Neurochemical and Pharmacological Aspects of Biogenic Amines*, 1995, vol. 106, 217-225.
- 18) Mufson, E.J.; Ma, S.Y., Dills, J., Cochran, E.J., Leurgans, S. Wu, J., Bennett, D.A., Jaffar, S. Gilmore, M.L., Levey, A.I., Kordower, J.H., »Loss of basal forebrain P75ntr immunoreactivity in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease«, *The Journal of Comparative Neurology*, 2002, Vol 433, no. 2, 136-153.
- 19) *Plumbs Veterinary Drug Handbook*, Donald C. Plumb, 2005, 5th Edition, ISBN: 0-8138-0518-978-0-8138-0518-4.
- 20) Studzinski, C. M., Araujo, J. A., & Milgram, N. W., »The canine model of human cognitive aging and dementia: Pharmacological validity of the model for assessment of human cognitive-enhancing drugs«, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2005, vol. 29, no. 3, 489-498.
- 21) Stewart, W. F., Kawas, C., Corrada, M., & Metter, E. J., »Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use«, *Neurology*, 1997, vol. 48, no. 3, 626-632.
- 22) Lim, G. P., Yang, F., Chu, T., Chen, P., Beech, W., Teter, B., Tran, T., Ubeda, O., Ashe, K. H., Frautschy, S. A., & Cole, G. M., »Ibuprofen suppresses plaque pathology and inflammation in a mouse model for Alzheimer's disease«, *Journal of Neuroscience*, 2000, vol. 20, no. 15, 5709-5714.
- 23) Osella, M. C., Re, G., Odore, R., Girardi, C., Badino, P., Barbero, R., & Bergamasco, L., »Canine cognitive dysfunction syndrome: Prevalence, clinical signs and treatment with a neuroprotective nutraceutical«, *Applied Animal Behaviour Science*, 2007, vol. 105, no. 4, 297-310.
- 24) Milgram, N. W., Head, E., Zicker, S. C., Ikeda-Douglas, C. J., Murphey, H., Muggenburg, B., Siwak, C., Tapp, D., & Cotman, C. W., »Learning ability in aged beagle dogs is preserved by behavioural enrichment and dietary fortification: a two-year longitudinal study«, *Neurobiology of Aging*, 2005, vol. 26, no. 1, 77-90. ■