

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation



Klinik für Kleintiere

Lost in Translation – die kanine kognitive Dysfunktion

Prof. **Holger A. Volk** *DipECVN, PhD, PGCAP, FHEA, FRCVS*

Direktor der Klinik für Kleintiere, Tierärztliche Hochschule Hannover

RCVS & EBVS® European Specialist in Veterinary Neurology

Honorary Professor of Veterinary Neurology and Neurosurgery –RVC

Affiliate Professor of Veterinary Neurology, University of Copenhagen







Photo by [Baptist Standaert](#) on [Unsplash](#)

“Prioritisation of companion dog welfare issues using expert consensus”, Buckland et al., 2014, Animal Welfare 23:39-46

Top 3 - Unangemessene Haltung, Besitzerwissen, unerwünschtes Verhalten

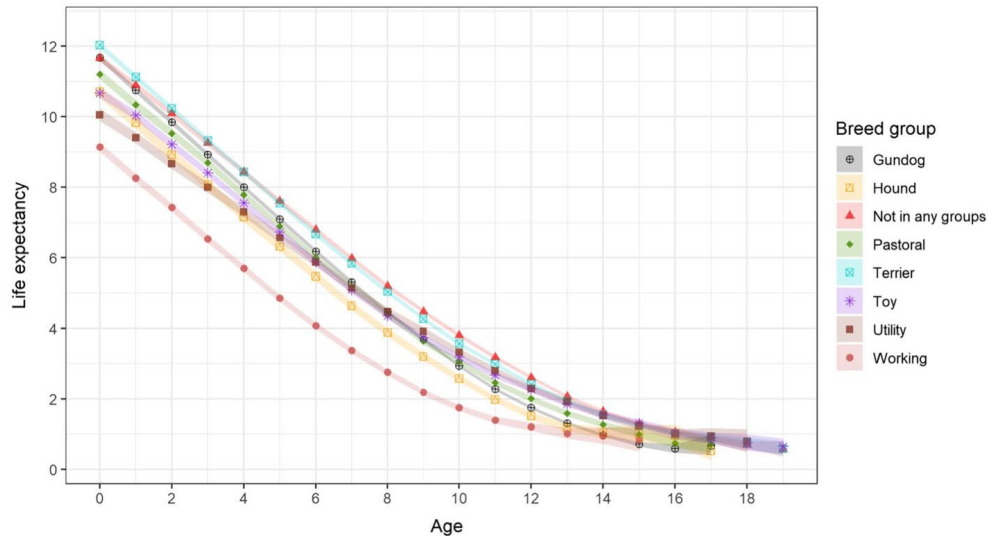
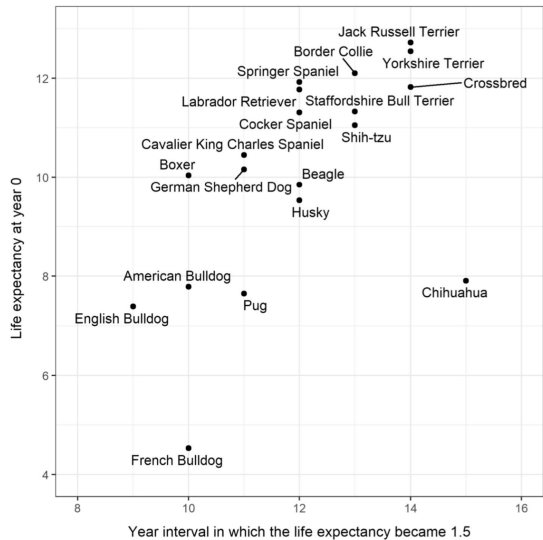


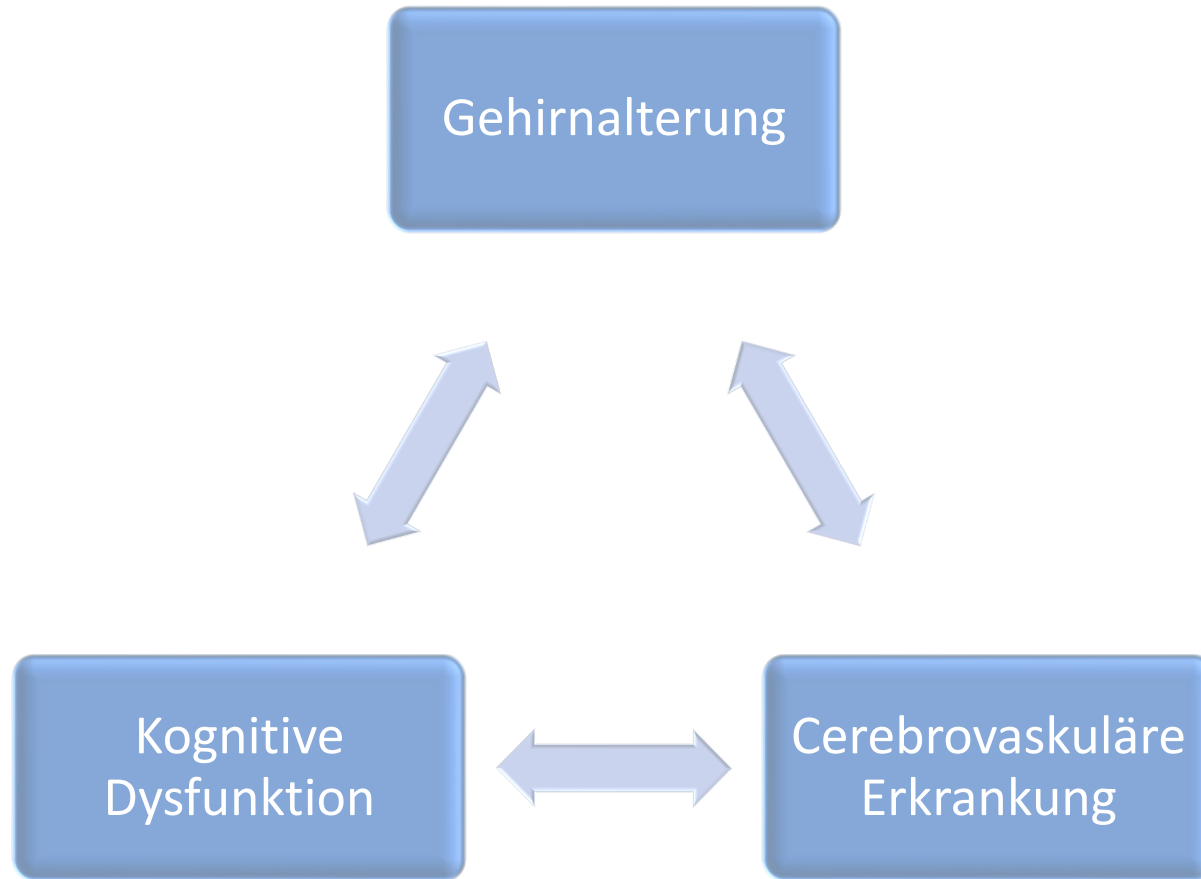


OPEN

Life tables of annual life expectancy and mortality for companion dogs in the United Kingdom

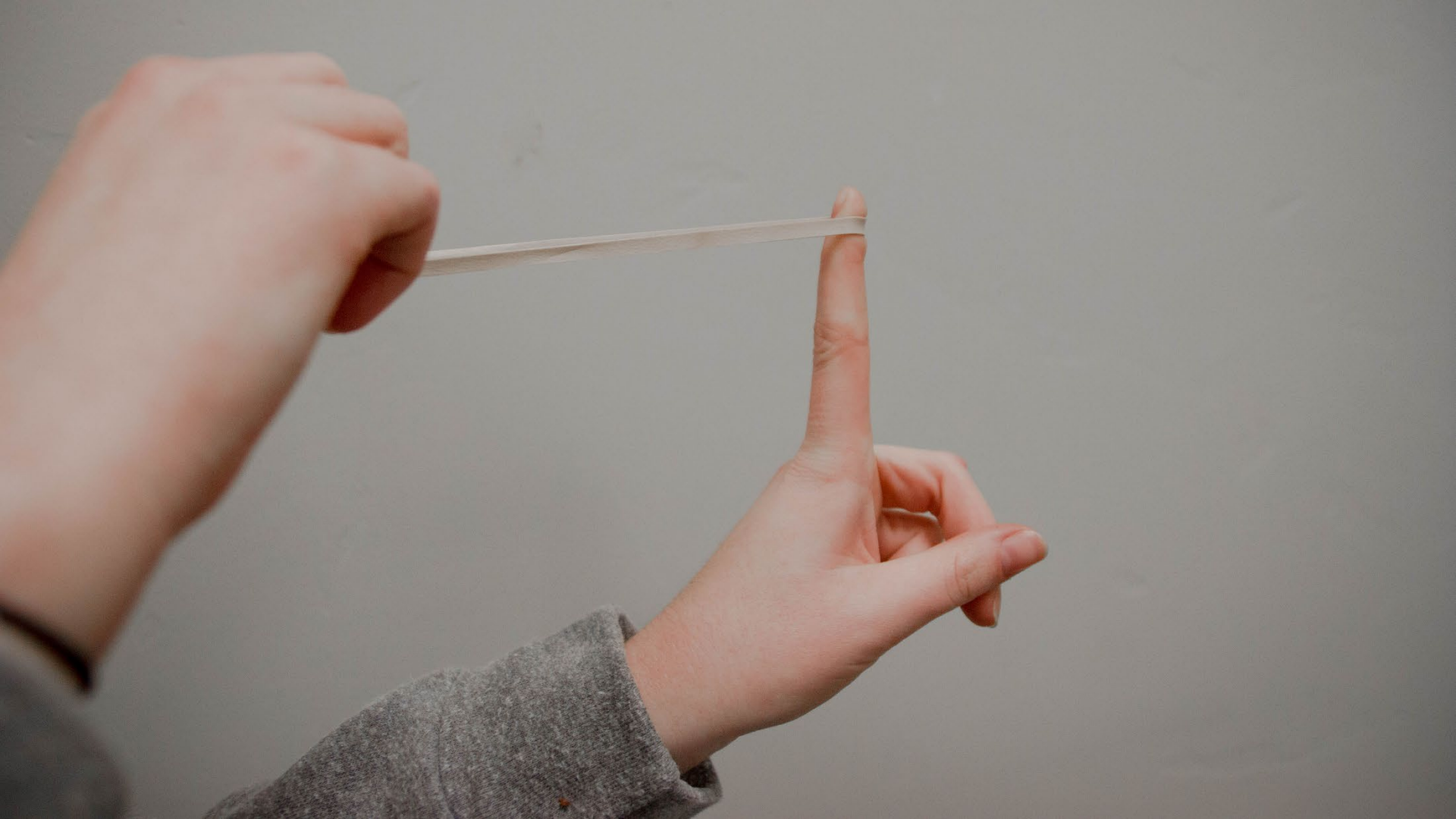
Kendy Tzu-yun Teng^{1✉}, Dave C. Brodbelt², Camilla Pegram², David B. Church³ & Dan G. O'Neill²

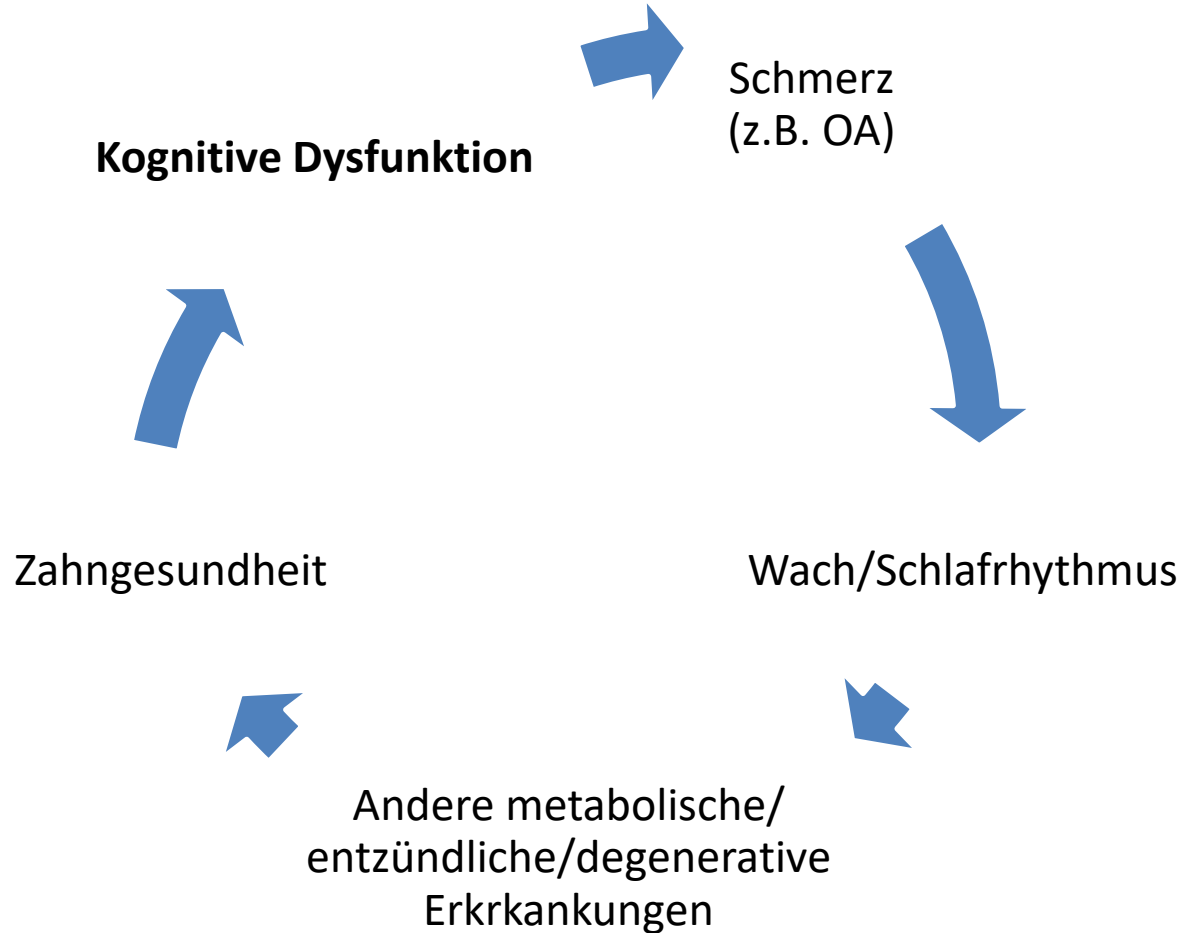




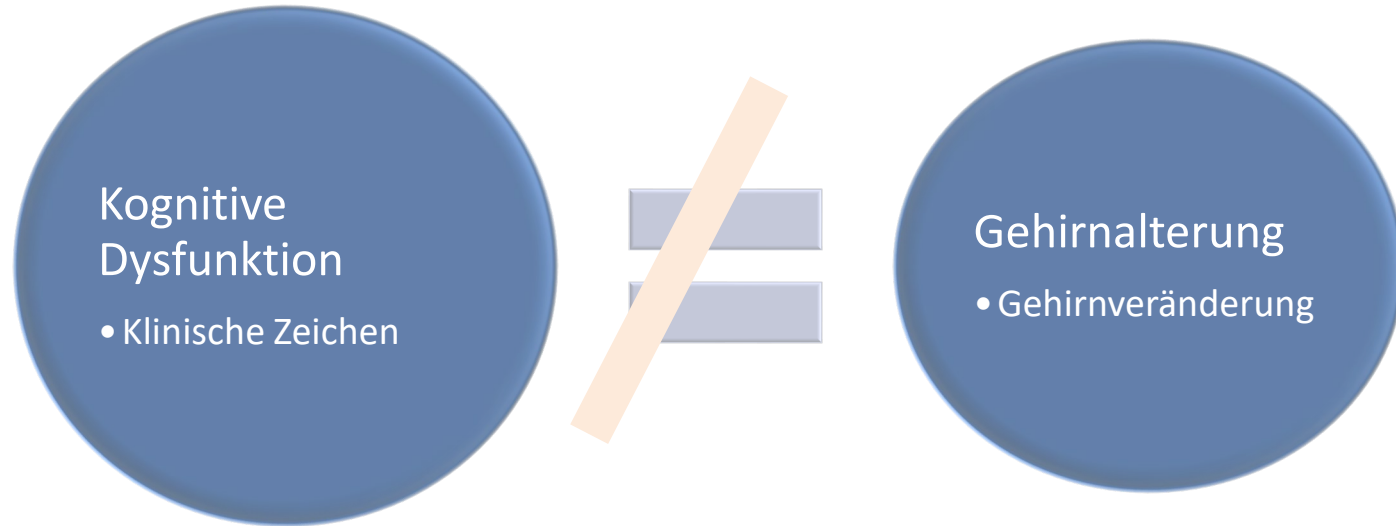
Wann wird normal abnormal?







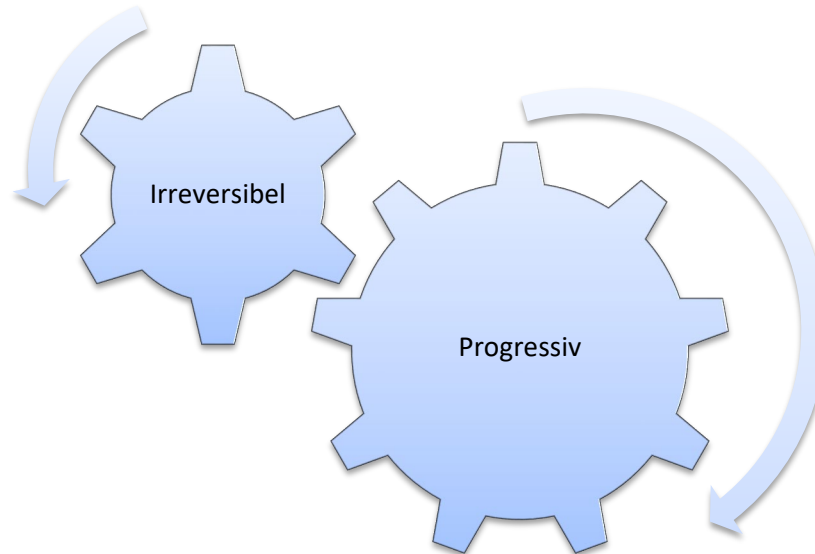
Kognitive Reserve



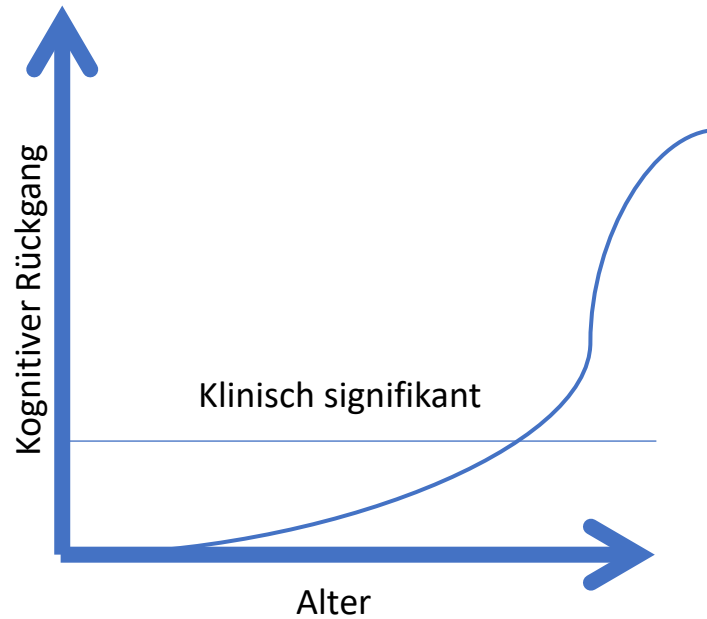
Kognitive Dysfunktion



Gehirnalterung



Kognitiver Verfall ☹️



Trainierfähigkeit

- Hunde **älter als zwölf Jahre** oder **Hunde mit idiopathischer Epilepsie (IE)** hatten eine reduzierte Trainierbarkeit
- Protektiv waren Trainingslevel und positive Belohnung beim Training
- In den Hunden mit IE führte Polytherapie (2–3 AEDs), Zonisamid und/oder Kaliumbromid zur Reduktion der Trainierfähigkeit.

Negative effects of epilepsy and antiepileptic drugs on the trainability of dogs with naturally occurring idiopathic epilepsy

Rowena M.A. Packer^{a,*}, Paul D. McGreevy^b, Amy Pergande^a, Holger A. Volk^a

Applied Animal Behaviour Science 200 (2018) 106–113

Kanine Kognitive Dysfunktion

- Online cross-sektionale Studie: 4051 Hunde
- Vier Faktoren signifikant ($\text{CCDR} \geq 50$) und mit einem höheren Risiko verbunden:
 - **Alter**
 - **Epilepsie-Diagnose**
 - **Gewicht:** Leichte > schwere Hunde
 - **Training history:** Training war protektiv

Cognitive dysfunction in naturally occurring canine idiopathic epilepsy

Rowena M. A. Packer^{1*}, Paul D. McGreevy², Hannah E. Salvin², Michael J. Valenzuela³, Chloe M. Chaplin¹, Holger A. Volk¹

PLOS ONE | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192182>

Wie hoch ist die Prävalenz bei 12 Jährigen Hunden?

- A. Einer von drei Hunden
- B. Zwei von drei Hunden
- C. 100% der Hunde

Kognitive Dysfunktion

Klinische Zeichen

1. **68 %** der Hunde im Alter von **15-16 yr.**
2. **28 %** der Hunde im Alter von **11-12 yr.**

(Nielson et al. 2001)



AAHA Senior Care Task Force: **25% der Lebensspanne**

Kognitive Dysfunktion

Klinische Zeichen

Veränderung des Tierverhaltens

Andere Erkrankungen

- Organsystemerkrankung
- Tumor
- Autoimmunerkrankung
- Infektion
- Endokrinopathie

- Schmerzhaft?
 - Angst
 - Aggression
 - Reduzierte Mobilität
 - Veränderte Stimulusreaktion





Klinische Zeichen

DISHA = **D**isorientation, alterations in dog's **I**nteraction with **S**timuli,
House soiling, or **A**ctivity level changes



Drangwandern

Manchmal disorientiert und bleibt “stecken”
Erinnert und sieht sie nicht mehr

Schwanz wedelt nicht mehr so häufig ☹

Vokalisiert ohne Grund

Verliert manchmal Kot oder Urin im Haus

Schläft mehr, kommt nicht zu ruhe und rennt weniger

Rennt nicht mehr um uns zu begrüßen

Desorientierung

- Wandert ziellos
- Erscheint verloren oder verwirrt in vertrauten Umgebungen
- Bleibt in Ecken oder unter oder hinter Möbeln "stecken"
- Starrt in den Weltraum oder auf Wände
- Hat Schwierigkeiten, die Tür zu finden
- Steht an der falschen Tür, um nach draußen zu gehen
- Steht am "Scharnier" (falsche) Seite der Tür
- Erkennt keine vertrauten Personen
- Reagiert nicht auf verbale Kommandos oder den Namen
- Scheint den Grund zu vergessen, nach draußen zu gehen



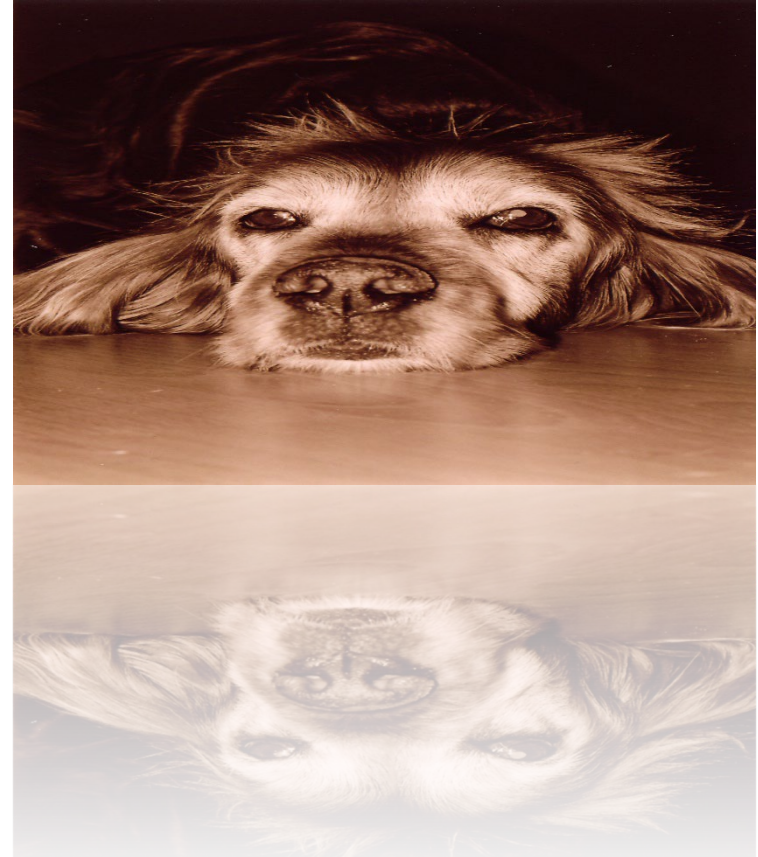
Verlust von erlernten Verhaltensweisen

- Hat "Unfälle" (uriniert oder kotet) in Innenräumen
- Hat "Unfälle" in Innenräumen im Hinblick auf Familienmitglieder
- Hat "Unfälle" drinnen kurz nachdem man draußen war
- Signalisiert weniger, nach draußen zu gehen



Interaktionen mit Familienmitgliedern

- Bittet weniger um Aufmerksamkeit
- Will weniger gestreichelt werden
- Weniger Begeisterung bei der Begrüßung
- Begrüßt keine Familienmitglieder mehr



Änderung des Schlaf- / Wachzyklus der Tiere

- Schläft mehr
- Schläft nachts weniger
- Abnahme der zielgerichteten Aktivitäten
- Zunahme der ziellosen Aktivität
- "weniger und mehr Bewegung"



Kognitive Dysfunktion Katze

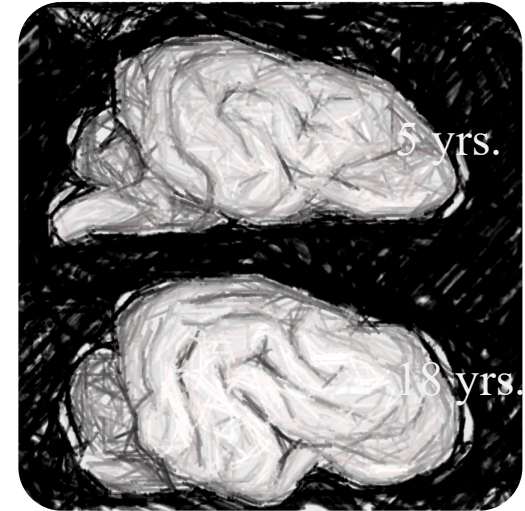


1. Verwirrtheit
2. Vokalisation
3. Mehr Unabhängigkeit
4. Repetitives Verhalten
Drangwandern
5. Veränderung des Schlafverhaltens



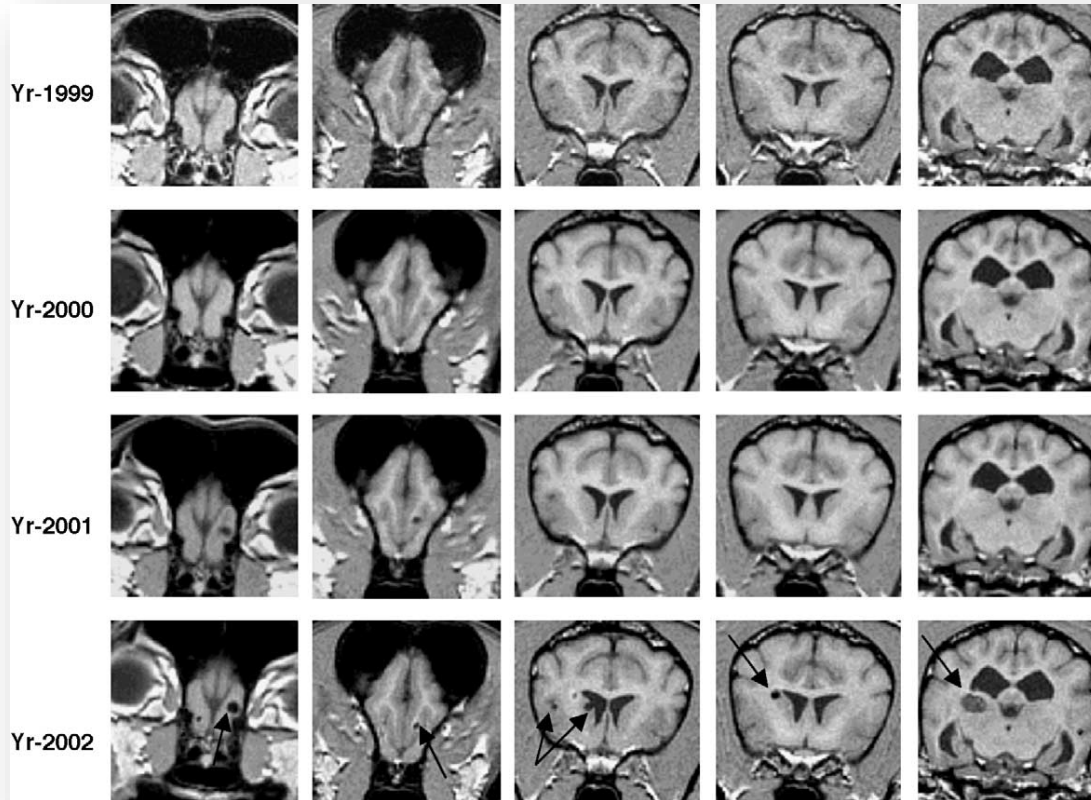
Gehirnalterung

- Retraktion der Sulci
- Sulci-Erweiterung
- Ventrikelvolumenvergrößerung



Borras et al. 1999

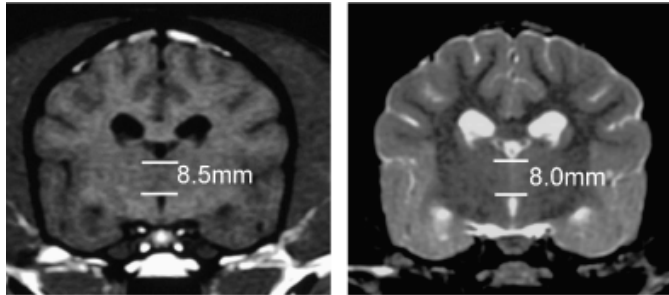
Gehirnatrophie (Lobus frontalis und Hippocampus)



Clinical brain atrophy measurement

Interthalamic adhaesion

Control dogs



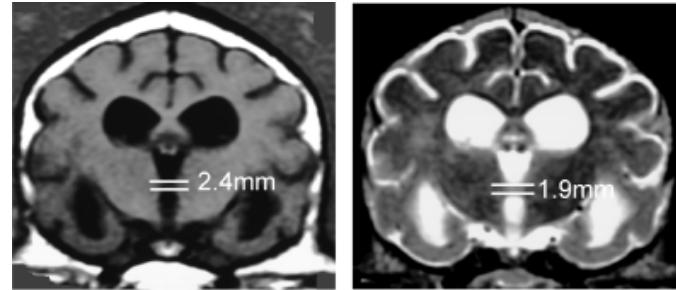
T1WI

T2WI

Interthalamic adhesion thickness
= $8.5 + 8.0 / 2 = 8.25$ (mm)

6.79 ± 0.70 mm

Dogs with CCD



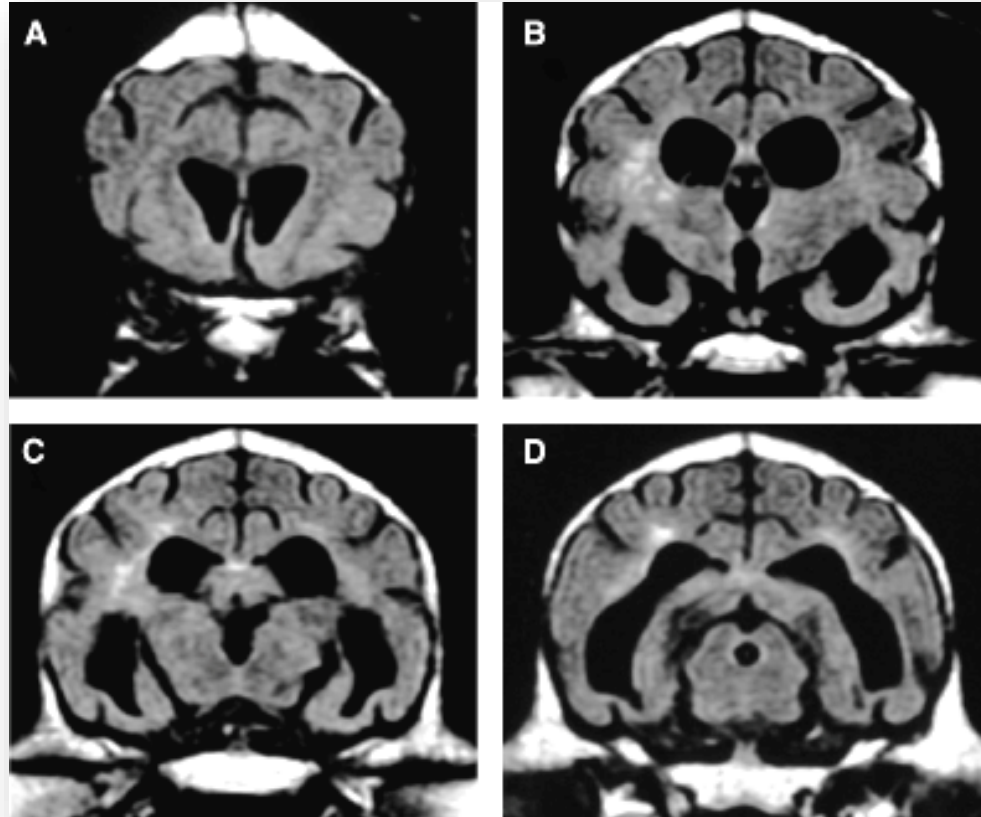
T1WI

T2WI

Interthalamic adhesion thickness
= $2.4 + 1.9 / 2 = 2.15$ (mm)

3.82 ± 0.79 mm

MRT (FLAIR) von einem Hund mit KKD



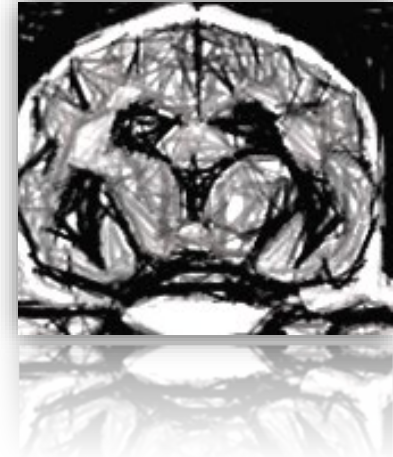
Hasegawa et al. 2005

Kognition



Risikofaktoren für Gehirnatrophie

- Beta Amyloid Toxizität
- Genetische Faktoren (ApoE, APP, PS)
- Gestörter Glukosemetabolismus
- Mitochondriale Dysfunktion
- Hypoperfusion <-> Hypertension
- Mikroinfarkte
- Oxidativer Stress
- Reduzierte Neurogenese
- Entzündliche Veränderung
- DHA Defizienz
- Niedriges B6, B12 and Folat
- Hoher Homocystein Level



Behandlung

1. Nicht pharmakologische...

1. Diät
2. Modifikation der Umwelt

2. Pharmakologische Therapie

1. Selegilin
2. Gehirndurchblutung
3. Cholinerge Transmission



1. Ribs, lumbar vertebrae, pelvic bones and all bony prominences evident from a distance. No discernible body fat. Obvious loss of muscle mass.

2. Ribs, lumbar vertebrae pelvic bones easily visible. No palpable fat. Some evidence of other bony prominence. Minimal loss of muscle mass.

3. Ribs easily palpated and may be visible with no palpable fat. Tops of lumbar vertebrae visible; pelvic bones becoming prominent. Obvious waist and abdominal tuck.

4. Ribs easily palpable, with minimal fat covering. Waist easily noted, viewed from above. Abdominal tuck evident.

5. Ribs palpable, without excess fat covering. Waist observed behind ribs when viewed from above. Abdomen tucked up when viewed from side.

6. Ribs palpable with slight excess fat covering. Waist is discernible viewed from above but is not prominent. Abdominal tuck apparent.

7. Ribs palpable with difficulty; heavy fat cover. Noticeable fat deposits over lumbar area and base of tail. Waist absent or barely visible. Abdominal tuck may be present.

8. Ribs not palpable under very heavy fat cover, or palpable only with significant pressure. Heavy fat deposits over lumbar area and base of tail. Waist absent. No abdominal tuck. Obvious abdominal distention may be present.

9. Massive fat deposits over thorax, spine and base of tail. Waist and abdominal tuck absent. Fat deposits on neck and limbs. Obvious abdominal distention.



too thin

ideal

too heavy

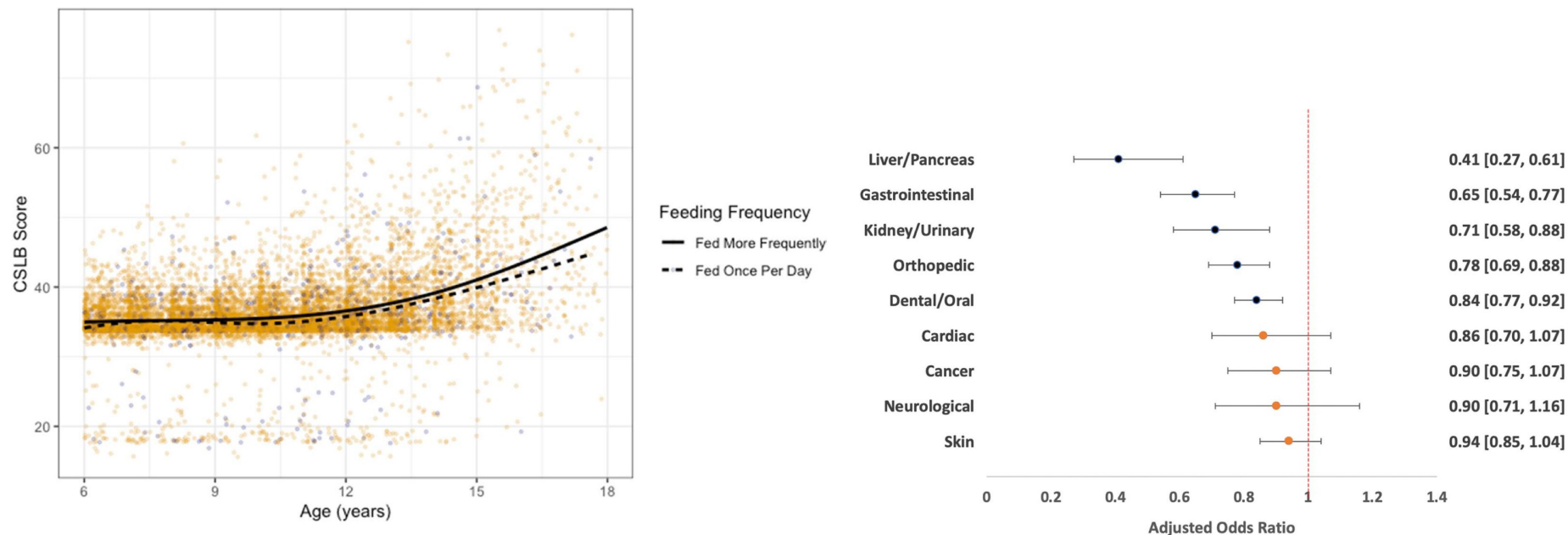
Diät und Lifestyle

- Ausgewogene Diät
- Idealer Body Condition Score –Fettleibigkeit
 - -> chronische Entzündung
 - -> freie Radikale



Once-daily feeding is associated with better health in companion dogs: results from the Dog Aging Project

Emily E. Bray · Zihan Zheng · M. Katherine Tolbert · Brianah M. McCoy ·
Dog Aging Project Consortium · Matt Kaerberlein · Kathleen F. Kerr

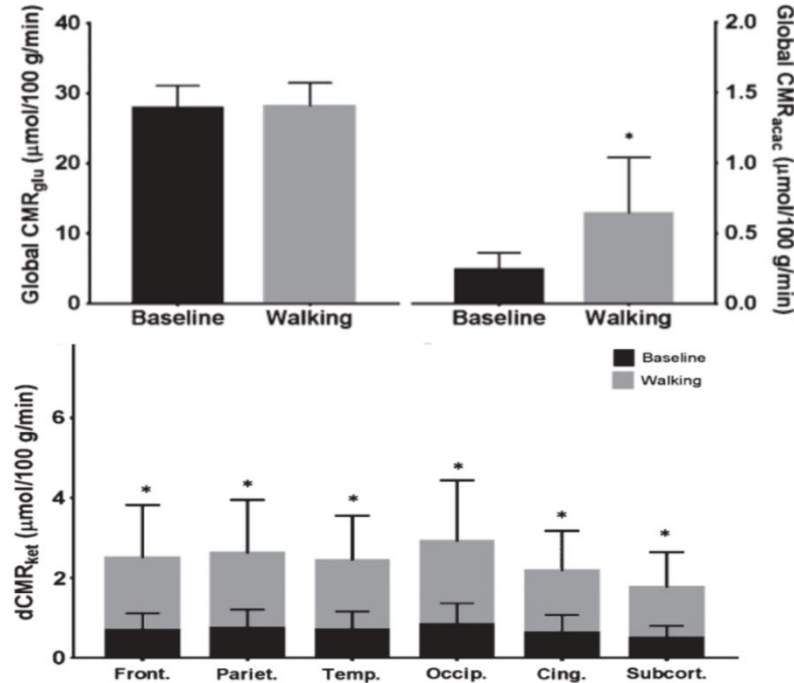


Glukosemetabolismus verändert sich im Alter



- Ketone können Gehirnaktivität aufrechterhalten
- Glukosemetabolismus gestört bei Demenz
- **Keton-Körper können Abhilfe schaffen**

Sport verbessert Ketonkörperproduktion



Castellano *et al*, (2017) *Journal of Alzheimer's Disease* 56, 1459–1468

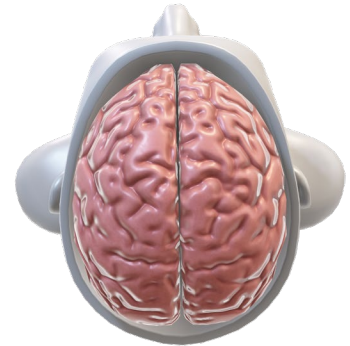
Dietary supplementation with medium-chain TAG has long-lasting cognition-enhancing effects in aged dogs. Pan et al., 2010, BNJ

- 24 alte Hunde (8-12 Jahre)
- Testdiät: 5.5 % MCT
- Ketone im Serum erhöht in Testdiät
- Hunde waren besser im
 - Landmark discrimination (Gedächtnistest),
 - Lernfähigkeit,
 - Visuospatial Funktion
 - Aufmerksamkeit



Effects of beta-hydroxybutyrate on cognition in memory impaired adults. Reger et al., 2004

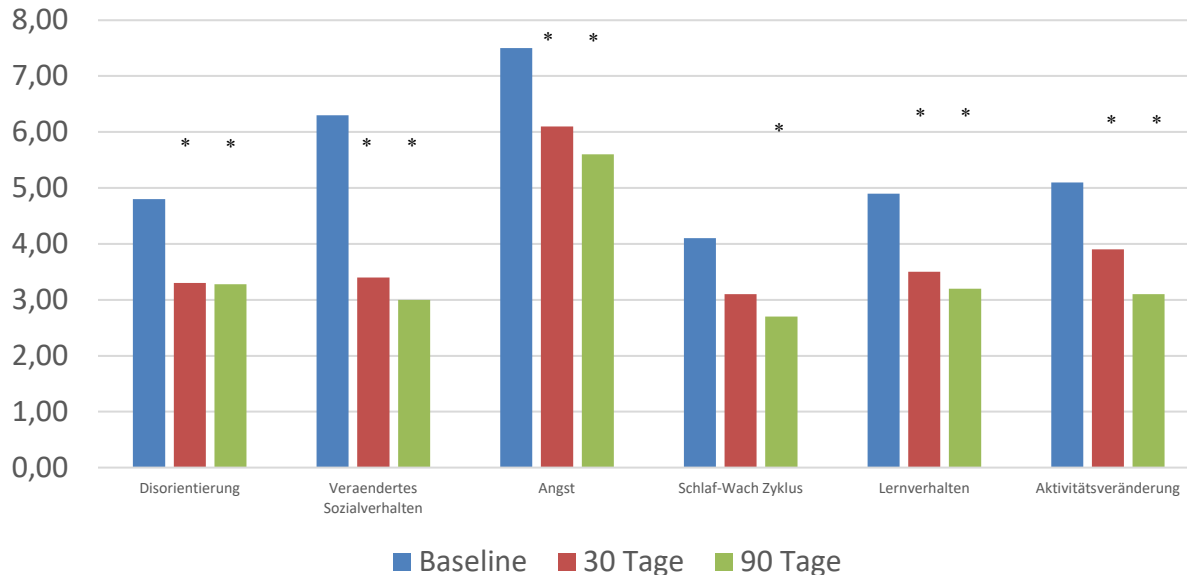
- Kognitive Verbesserung nach MCT- Gabe bei Alzheimerpatienten
- Je höher die Ketonkörper desto verbesserte Kognition



Efficacy of a Therapeutic Diet on Dogs With Signs of Cognitive Dysfunction Syndrome (CDS): A Prospective Double Blinded Placebo Controlled Clinical Study

Pan et al., 2018, Frontiers Nutr.

- 87 dogs -> randomisiert in 3 Gruppen
- Testdiät: 6.5 % oder 9% MCT +BPT



Risk factors	Proposed nutritional solution	Benefit
Oxidative stress	Antioxidants (Vitamin E, C, and Se)	Protect brain against oxidative stress
Chronic Inflammation	EPA and DHA	Reduce chronic inflammation
DHA deficiency	DHA	Support brain structure & function
Hypertension	Arginine (nitric oxide-releasing compound)	Support healthy circulation, blood pressure & brain function
High homocysteine	B vitamins	Prevent high homocysteine
Low B6, B12, folate	B vitamins	Support energy metabolism, DNA maintenance, biosynthesis of neurotransmitters

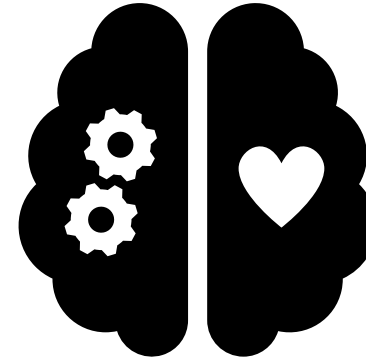
Learning ability in aged beagle dogs is preserved by behavioral enrichment and dietary fortification: a two year longitudinal study.

Milgram et al. 2005

- 48 Beagle – 8-12 Jahre alt
- 4 Behandlungsgruppen
 - Kontroll oder Testdiät kombiniert mit oder ohne “Enviromental enrichment”
- Testdiät
 - Antioxidative Substanz -> Reich an Vitamin C
 - L-Carnitine – involviert im mitchondrialen Fettmetabolismus
 - Alpha-lipoc acid: Ko-Faktor für Atmungskette
- Verbesserung der Lernfähigkeit, visuelle Diskriminierung, und problemassoziertes Lernen

Cognitive enhancement in old dogs from dietary supplementation with a nutrient blend containing arginine, antioxidants, B-Vitamins and fish oil. Pan et al. 2018 BNJ.

- 24 Hunde– 9-12 Jahre alt
 - 4 Behandlungsgruppen
 - Testdiät
 - Antioxidantien (Vitamin E, C)
 - B Vitamine,
 - Fischöl
 - Arginine
- Verbesserung der Lernfähigkeit bei manchen Tests



- **Phosphatidylserin**
 - Phospholipid
 - membranabhängige neuronale Prozesse; erhöht die Freisetzung von Acetylcholin; hemmt den Verlust von Muskarinrezeptoren; aktiviert die Synthese und Freisetzung von Dopamin
 - Verbesserung von CDS Symptomen –eine open label Studie und eine Plazebo kontrollierte (Heath et al., 2007, Osella et al., 2007)
- **Apoaequorin**
 - Calcium-Puffer
 - Verbesserung von Kognition besser als Selegiline (Milgram et al. 2015)
- **S-Adenosyl-L-Methionin (SAmE)**
 - Körpereigenes Molekül, das von der Leber und anderen Körperzellen synthetisiert und aus der Aminosäure Methionin gebildet wird.
 - SAmE ist essentiell für die wichtigsten biochemischen Wege und Stoffwechselreaktionen in der Leber.
 - Exogenes SAmE erhöht die endogene Produktion des Antioxidans Glutathion, was zu einem erhöhten Serotoninsatz und erhöhten Dopamin- und Noradrenalin spiegeln führt
 - Verbesserung der Kognition im Vergleich zu Plazebo (Rème CA et al., 2008)



Selegiline

MAO B Inhibitor



Dopamine-Levelerhöhung
und 2-Phenylethylamine

Selegilin (L-Deprenyl)

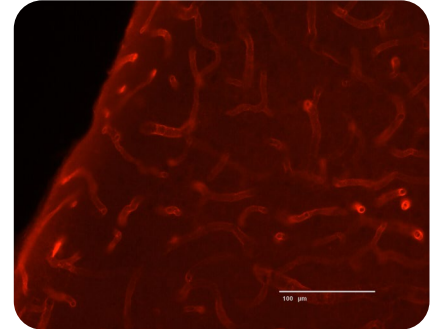
1. Freier Radikalfänger
 2. Neuroprotektiv für dopaminerge, cholinerge und noradrinerger Neurone
- Verbesserung der Kognition
(Dehasse, 1999; Campbell et al. 2001)
 - Dosis: 0.5-1 mg/kg jeden Morgen (Hund)

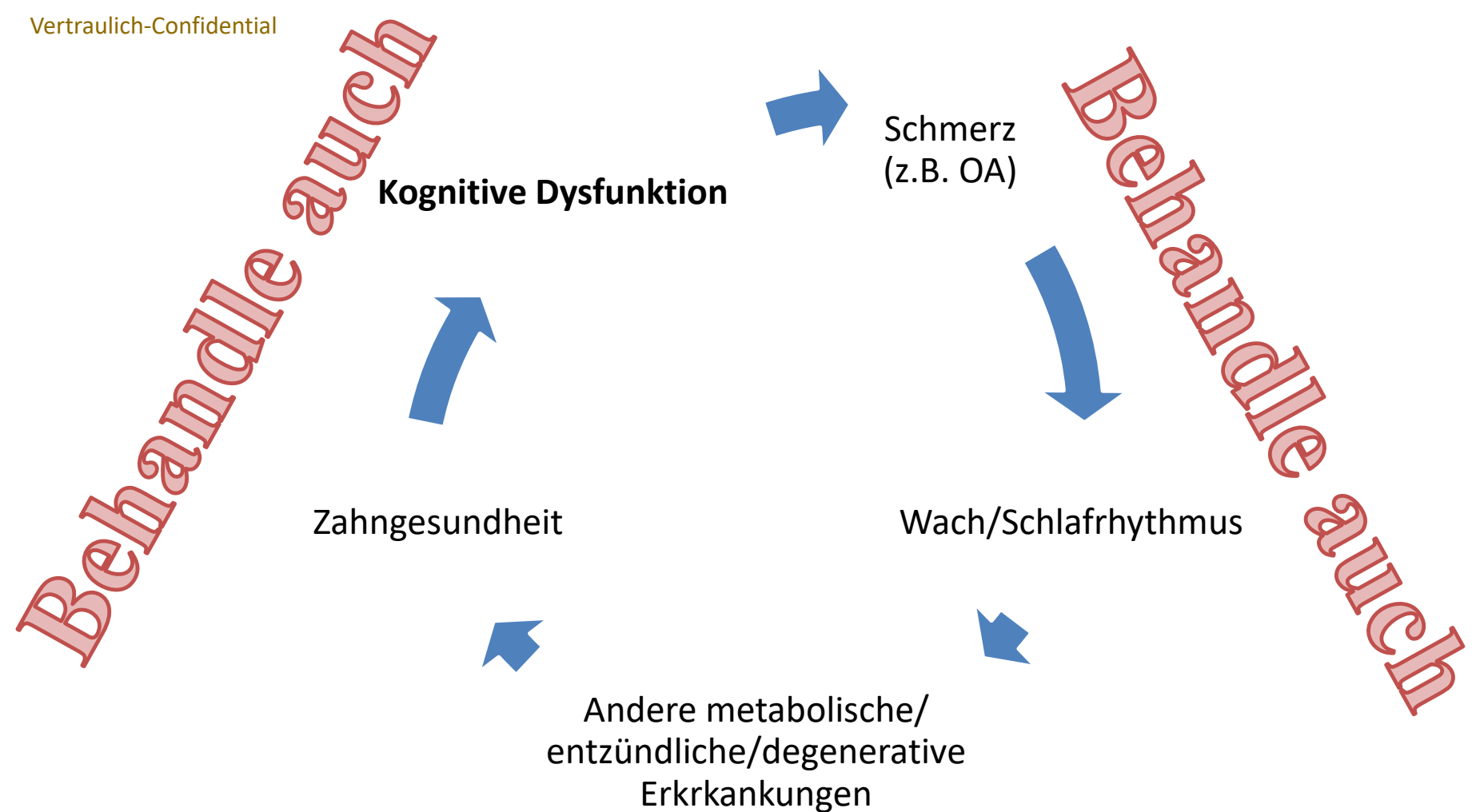
Verbesserung der Durchblutung

Gehirndurchblutung verschlechtert sich im Alter

Propentofyllin

- Verbesserung der Gehirndurchblutung
- Verbesserung der roten Blutkörperchenfunktion
- Reduziert ischämische Schädigung des Gehirns
- Hemmung von Entzündungsprozessen





Kognitive Dysfunktion in der Katze...



1. Selegilin? (Zulassung nur für den Hund)
1. Propentofyllin? (Zulassung nur für den Hund)
2. MCTs? AOs?



Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Foto: Fabian Faber - stock.adobe.com

<https://www.facebook.com/VetspecialistsAgainstDementia>

