

PRÆVALENS AF ADFÆRDSÆNDRINGER FORÅRSAGET AF ALDERSBETINGET KOGNITIV SVÆKKELSE HOS HUNDE I DANMARK

Sammendrag:

Hunde kan ændre adfærd med alderen. Kognitiv dysfunktions syndrom (KDS) beskriver et syndrom karakteriseret ved adfærdsændringer, der skyldes aldersforandringer i hjernen. Prævalensen af KDS er fundet i udenlandske undersøgelser men er ikke tidligere undersøgt hos danske hunde.

Ved en prævalensundersøgelse besvarede hundeejere til 69 danske hunde på mindst 8 år et spørgeskema, hvor der blev stillet spørgsmål i 6 adfærds kategorier for at afsløre tegn på geriatriske adfærdsændringer. Ved fund af aldersbetingede adfærdsændringer blev hundeejeren tilbudt udvidet undersøgelse af hunden for at afdække om adfærdsændringerne kunne tilskrives anden organsygdom.

Af de i alt 69 hunde blev 2 hunde udelukket fra prævalensundersøgelsen grundet anden organsygdom.

Hundene blev inddelt i 4 aldersgrupper og prævalensen blev bestemt for hver enkelt aldersgruppe med 95 % konfidensinterval. Der var signifikant større prævalens af KDS hos hunde på mindst 14 år ($P=0,56\pm 0,32$) sammenlignet med hunde på 8-9 år ($P=0,06\pm 0,13$) og der var en tendens til stigende prævalens med stigende alder. Kun hos hunde med symptomer i kategorierne desorientering og/eller urenlighed vurderede hundeejerne selv hunden som svært kognitiv svækket. I undersøgelsen var det kun hunde på mindst 13 år, der havde disse symptomer.

Det kunne konkluderes, at diagnosen KDS kan stilles hos ældre danske hunde og at prævalensen stiger med alderen.

Indledning

Kognitiv dysfunktions syndrom; definition og laboratorieforsøg.

Aldersbetingede adfærdsændringer hos hund er velbeskrevne^(1,2,3,4,5,6,7,8). Kognitiv dysfunktion syndrom(KDS) har i veterinærlitteraturen siden 1995 været anvendt til at beskrive et progressivt forløbende neurodegenerativt syndrom hos hund (og kat) karakteriseret ved en gradvis svækkelse af patientens kognitive funktion (nedsat indlæring, forringet hukommelse samt forringet adfærdsmæssig fleksibilitet)^(3,9).

Diagnosen Canine cognitive dysfunction syndrome (Canine CDS) blev således foreslået af Ruehl et al. i 1995 til at beskrive sådanne aldersrelaterede adfærds dysfunktioner hos hund^(10,11). Diagnosen anvendes, når den aldersbetingede kognitive svækkelse skyldes degenerative hjerneforandringer såsom ændringer i neuroner, transmitterstof og/eller ændringer i metaboliske, cerebrovaskulære eller biokemiske forhold og når det samtidig kan udelukkes, at den kognitive svækkelse er et resultat af anden organsygdom^(2,3,10,12).

Canine CDS er en diagnose, der er anerkendt af American Veterinary Society of Animal Behavior⁽⁴⁾.

European Society of Veterinary Clinical Ethology (ESVCE) anerkender endvidere den franske tænke måde, hvor der skelnes mellem 3 forskellige aldersbetingede adfærdssyndromer; hyperaggression hos den ældre hund, den ældre hunds forvirringssyndrom samt dysthymi hos den ældre hund⁽⁴⁾.

I denne artikel anvendes Canine CDS i den danske udgave Kognitiv Dysfunktions Syndrom(KDS) hos hund.

Aldersbetingede adfærdsforandringer hos hund er velkendte men ikke alle kan henføres til KDS⁽³⁾. Tydelige og konstante symptomer på kognitiv dysfunktion skal være til stede og andre organsygdomme skal kunne udelukkes, før diagnosen kan stilles⁽³⁾. Differentialdiagnoser kan typisk

være cardiovaskulære lidelser, osteoarthritis, hypothyreoidisme samt neurologiske symptomer betinget af intracraniale tumorer⁽²⁾.

Diagnostikken bag KDS er veldokumenteret^(1,3,4). Der forskes meget i sygdommen ikke mindst fordi den udviser store ligheder med den humane Alzheimer's sygdom^(2,3).

Milgram et al. undersøgte således i 1994 på Toronto University både yngre og ældre hundes evner til at lære nye ting og at huske kendt lærdom⁽¹³⁾. Forsøgshundene blev opdelt i yngre og ældre (mindst 8 år gammel). Yngre og ældre hunde (op til 12 års alderen) viste sig hurtigt i stand til at skelne mellem 2 genstande af forskellig størrelse, form og/eller farve når belønningen var en godbid under den ene af de to (discrimination learning). Hunde over 12 år havde her problemer med at skelne mellem de 2 genstande og ved større kompleksitet (små forskelle mellem de to genstande) fejlede også ældre hunde i aldersgruppen 8 til 12 år^(3,13).

Ældre hunde viste sig i forsøget at have svært ved at ændre på deres opfattelse af allerede kendt lærdom. Hvis genstand for udløsning af belønning var kendt og belønning blev ændret til at ligge under den modsatte genstand (reversal learning) fejlede ældre hunde^(3,13).

Adams et al. viste i 2000 at ældre hunde har stort besvær med at lære den såkaldte "Delayed Non-Matching to Sample"(DNMS)^(3,14). Hunden har lært at godbidderne er placeret under en kendt genstand. Genstanden fjernes og med en forsinkelse på mindst 5 sekunder anbringes den kendte genstand og en ny genstand i rummet. Godbidderne er nu placeret under den nye genstand^(3,14).

Da de fleste ældre hunde ikke er i stand til at lære denne test kan den ikke bruges til at skelne normalt aldrende hunde fra KDS hunde^(3,14).

Her kan "Delayed Non-Matching to Position"(DNMP) testen derimod bruges. Godbidderne placeres under en genstand i en ud af 2 mulige foderskåle. Genstanden fjernes og efter en forsinkelse på mindst 5 sekunder anbringes godbidderne nu i den modsatte skål og samtidig dækkes begge skåle af identiske genstande. Dette er en udfordring, som også ældre hunde kan klare, og den enkelte hunds hukommelse kan testes ved at øge forsinkelsen. Ved denne test kan man inddele ældre hunde i 3 grupper; normalt kognitive, mildt kognitivt svækkede og svært kognitivt svækkede^(3,14).

Ved laboratorieforsøg udført på Toronto University af Siwak et al. (2001) blev der fokuseret på aldersbetinget aktivitetsniveau. Hos ældre, ikke kognitivt svækkede hunde fandtes et lavere aktivitetsniveau end hos yngre hunde. Derimod kunne der hos ældre kognitivt svækkede hunde til tider findes et patologisk forøget aktivitetsniveau samt stereotyp adfærd⁽⁵⁾.

Ved samme undersøgelse fokuserede man på adfærd fremkaldt af stimuli. Forsøgshundene blev inddelt i 3 grupper; yngre normale, ældre normale og ældre kognitivt svækkede. Ved den humane interaktions test blev der således målt, hvor lang tid hunden er i fysisk kontakt med en kendt person, der sidder i midten af et lukket rum, hvor hunden har sin frihed til at bevæge sig rundt. Yngre hunde tilbragte væsentligt længere tid i fysisk kontakt med personen end begge grupper ældre hunde. Til gengæld var ældre, kognitivt velfungerende hunde signifikant ($p \leq 0,0095$) længere tid i umiddelbar nærhed af personen end de kognitivt svækkede hunde, der kun viste lidt interesse for personen⁽⁵⁾.

I en nysgerrighedstest gav man hundene mulighed for at undersøge og lege med forskellige typer legetøj⁽⁵⁾. De yngre hunde viste stor interesse i udfordringen mens de kognitivt svækkede hunde var stort set uinteresserede. Midt imellem disse to grupper lå de normale ældre hunde⁽⁵⁾.

Til gengæld var de ældre kognitivt svækkede hunde markant mere aktive ved spejltesten end de to andre grupper. I et lukket rum måltes aktiviteten foran et spejl. Yngre hunde samt ældre normale hunde reagerede kun mildt overfor eget spejlbillede og vænnede sig hurtigt til spejlet. De kognitivt svækkede hunde tilbragte signifikant længere tid foran spejlet hvor responsen på deres eget spejlbillede typisk var gøen og angreb på spejlet⁽⁵⁾.

Kognitiv dysfunktions syndrom hos hund: Ætiologi og neuropathologiske forandringer

Det er et gennemgående træk i meget litteratur om KDS at den aldrende hund tjener som en model for mennesket i forskningen af Alzheimer's syge (15,16). Der kan udføres relativt hurtige, kognitive forsøg på hunde. Dette har resulteret i at der nu eksisterer objektive testede terapeutika til behandling af både KDS og Alzheimer's. Argumenterne for arbejdshypotesen er, at både symptomer og histopathologi i vid udstrækning er sammenfaldende (2,17,18). Hunde er således et af de få laboratoriedyr, der ligesom det aldrende menneske, kan udvikle beta-amyloid (A β) i hjernen(9). Dette peptid er mistænkt for at spille en væsentlig rolle for både udviklingen af KDS og Alzheimer's syge (2,3,4,9). Den kronologiske fordeling af A β er ligeledes en kopi af menneskets; først akkumuleres peptidet i den præfrontale cortex og senere i den entorhinale og parietale cortex(9). Indenfor Alzheimer forskningen betegnes KDS som *canine counterpart of senile dementia of the Alzheimer type (ccSDAT)*(18).

De øvrige neuropathologiske forandringer, der danner baggrund for kognitiv svækkelse hos den ældre hund, er mangeartede(4). Fravær af kønshormoner kan nævnes som årsag til aldersrelaterede forandringer i hjernen(4). Der er således enighed om, at kastration øger prædispositionen for KDS og der er mistanke om, at ovariektomi kan have samme virkning(4,19). En liste over aldersrelaterede forandringer i hundehjernen vises i tabel 1.

TABEL 1. Aldersrelaterede forandringer i hundehjernen(Landsberg, G.: Innovet 2003)	
Strukturelle: <i>Lipofuscin aflejringer</i> <i>Diffuse beta-amyloid plaques</i> <i>Neuronal apoptosis</i> <i>Forstørrelse af ventrikelsystemet</i> <i>Tab/svækkelse af væskestrømning i neuronale membran</i>	Metaboliske: <i>Oxydativ stress</i> <i>Nedsat glucose forbrug</i> <i>Reduceret energiforsyning</i> <i>Ændret cerebral blodforsyning</i>
Neurotransmittersystem: <u><i>Cholinerge system:</i></u> <i>Nedsat syntese og frigørelse Af ACh. Nedsat tæthed af muskarinreceptorer.</i> <u><i>Dopaminerge system:</i></u> <i>Nedsat dopaminsyntese. Nedsat tæthed af dopaminreceptorer. Nedsat Serotoninsyntese..</i>	Neurotrofe: <i>Reduktion i dannelsen af Neuronal Growth Factor (NGF)</i>

Oxydativ stress er en tidlig og vedholdende faktor i ældningsprocessen, hvilket har givet anledning til mange kognitive forsøg med antioxydant beriget foder(16,20). I et forsøg over 2,8 år blev 23 beagler (aldersgruppen ved forsøgsstart 8,1 til 12,4 år) inddelt i 4 grupper; gruppe 1 (kontrol foder/normalt miljø), gruppe 2 (kontrol foder/kognitivt stimulerende miljø), gruppe 3 (antioxydantberiget foder/normalt miljø) samt gruppe 4 (antioxydantberiget foder/kognitivt stimulerende miljø). Ved forsøgets afslutning blev forsøgshundenes cortex lobus parietalis undersøgt for indhold af oxydative stress biomarkører. Der blev påvist et lavere indhold af stressmarkører i gruppe 3 og gruppe 4 end i de to andre grupper og med signifikant laveste indhold i

gruppe 4. Samtidig blev der hos denne gruppes hunde fundet et signifikant højere indhold af flere forskellige enzymer, som regnes til hjernens antioxydant reservesystem⁽¹⁶⁾.

Forsøget underbygger teorien om, at antioxydantberiget foder og kognitiv træning nedsætter oxydativ stress påvirkning af hjernen og øger hjernens antioxydative system⁽¹⁶⁾.

I et forsøg med 21 ældre beagler inddelt i samme 4 typer grupper målte effekten på neutrophil phagocytose og B-lymfocyt celletal⁽²⁰⁾. Hos hunde, der både var fodret med antioxydantberiget foder samt stimuleret kognitivt (øget motion og kognitiv træning), var den positive effekt signifikant i forhold til øvrige 3 grupper hunde⁽²⁰⁾. Det var ikke muligt at konkludere hvilke antioxydanter (og mitochondrielle co-faktorer) der var mest virksomme, idet foderet indeholdt en blanding af flere. Det kan heller ikke afvises, at den positive effekt netop skyldes kombinationen af flere forskellige tilsætningsstoffer⁽²⁰⁾.

Flere fodringsforsøg har vist positiv effekt af terapeutiske diæter mod KDS⁽³⁾. I et 60 dages dobbelt blind forsøg med i alt 142 hunde fandt Dodd et al. således i 2003 en signifikant positiv effekt på kognitive funktioner hos hunde fodret med Prescription diet® Canine b/d® (Hill's Pet Nutrition, Topeka, Kansas) sammenlignet med et kontrolfoder⁽²¹⁾.

Kognitiv dysfunktions syndrom hos hund: Klinisk diagnose

I 1990'erne systematiseredes de hyppigst forekommende geriatiske adfærdsændringer registreret af hundeejerne og symptomerne blev af Ruehl og Hart inddelt i 4 grupper (udover generel nedsat aktivitetsniveau); orientering i nærmiljøet, social interaktion med humane familiemedlemmer, urenlighed samt ændring i søvnrytmen⁽²²⁾. Umiddelbart er den sidstnævnte den sværeste at forklare ud fra svækket hukommelse og nedsat indlæringsevne, men også hos Alzheimer's patienter er søvnrytmen hyppigt ændret, sandsynligvis som en følge af skade på centeret for døgnrytme⁽²⁾. Som et akronym for disse 4 grupper valgtes DISH (*Disorientation, Interaction with family members is altered, Sleep patterns disrupted, Housetraining is lost*). Senere er dette akronym udvidet med påhæftelsen *Activity is altered* (DISHA). Aktivitetsniveauet hos ældre hunde er typisk nedsat (fedme, osteoarthritis, andre organsygdomme) men kan være meget afhængigt af miljøet⁽⁵⁾. Således fandt Siwak et al. et aldersbetinget nedsat aktivitetsniveau hos ældre kennelhunde i deres kendte nærmiljø hvorimod de samme hunde viste lige så stort aktivitetsniveau som yngre kennelhunde, når de blev flyttet til et nyt miljø⁽⁵⁾. I samme undersøgelse fandtes hos kognitivt svækkede hunde aktivitetsniveau som hos yngre hunde i situationer, hvor kognitivt normale ældre hunde viste lavere aktivitetsniveau. Det kan altså være svært for ejeren at vurdere aktivitetsniveauet, når det er miljøafhængigt⁽⁵⁾.

Vedrørende den sociale adfærd er begrebet *family members* senere udvidet til nu også at omfatte andre kæledyr i familien⁽³⁾.

Se tabel 2 for beskrivelse af DISHA.

Tabel 2. Akronymet DISHA (Ruehl et al.'s engelske udgave samt modificeret dansk udgave)

D isorientation	I nteraction with familymembers altered	S leep patterns disrupted	H ousetraining lost	A ctivity is altered
D esorientering	Ændret social adfærd	Ændret Søvnmønster	Urenlighed	A ktivitetsniveau ændret

I forbindelse med den amerikanske Food and Drug Administration's (FDA) godkendelse af stoffet selegilin (l-deprenyl) som terapeutikum ved KDS hos hund blev der af medicinalfirmaet Pfizer foretaget kliniske forsøg på i alt 199 hunde^(9,23). Selegilin er en irreversibel monoamin oxidase B

(MAOB) hæmmer med neuroprotektive egenskaber, der også bruges humanitært i behandlingen af Parkinson's syge⁽⁹⁾. Ved den kliniske undersøgelse anvendtes spørgeskemaer baseret på DISH akronymet^(1,2,9,23).

Efter godkendelsen i USA af selegilin til behandling af hunde med KDS øgedes opmærksomheden om KDS og flere kliniske prævalens studier blev foretaget⁽²⁾. Således udførte Neilson et al. i 2001 et prævalens studie med i alt 180 hunde⁽²⁾. Hundene var i alderen 11 til 16 år gamle og valgt ud fra journaler på University of California blandt hunde uden tegn på anden organsygdom⁽²⁾. Undersøgelsen blev foretaget som et telefoninterview. Der blev ikke lavet klinisk undersøgelse på nogen af hundene⁽²⁾.

Alle hanhundene (83) i Neilson et al.'s undersøgelse var kastrerede og alle hunhundene (97) steriliserede (neutralisation var ikke et inklusionskriterium)⁽²⁾.

Kategoriene var valgt ud fra DISH. I hver kategori blev der stillet 3 til 4 spørgsmål. Kriteriet for kognitiv svækkelse i en kategori var, at der blev fundet mindst 2 distinkte tegn på adfærdændringer i forhold til da hunden var mellem 5 og 8 år gammel. Adfærdsforskerne bag forsøget valgte ligeledes, at tegn på ændret adfærd først blev betragtet som distinkte når de havde været til stede mindst én gang om ugen den sidste måneds tid. Dette kriterium har været anvendt i flere senere undersøgelser^(1,24).

Det var i forsøget et krav, at mindst 2 symptomer skulle være til stede i samme adfærdskategori for at denne kunne vurderes som kognitiv svækket. Dette krav er meget konservativt og rent arbitrært⁽²⁾. Formålet med dette konservative evalueringssystem er at minimere bias ved interview af hundeejere sammenlignet med objektive laboratorieundersøgelser^(1,2).

Prævalenserne for kognitiv svækkelse i de forskellige aldersgrupper blev at 23 % (22/80) i aldersgruppen 11-12 år og 68 % (23/34) i aldersgruppen 15-16 år havde svækkelse i mindst én kategori.

Ti % (8/80) af de 11-12 årige og 35 % (12/34) af de 15-16 årige havde svækkelse i mindst 2 kategorier⁽²⁾.

Kastrerede hanhunde havde signifikant større prævalens af svækkelse i kategorien desorientering end steriliserede tæver. Derudover var der ingen signifikant kønsforskel i prævalenserne. Der var heller ingen sikre tegn på nogen fast rækkefølge i udviklingen af kognitiv svækkelse; svækkelsen kunne starte i en tilfældig kategori og udvikle sig i tilfældig retning⁽²⁾. Det var derimod signifikant at svækkelserne forværredes med alderen⁽²⁾.

Der kunne i undersøgelsen ikke påvises nogen signifikant sammenhæng mellem størrelse (vægt) og prædisponering for kognitiv svækkelse. Store hunde dør typisk tidligere end små hunde, men intet tyder i denne undersøgelse på, at store hunde tidligere får kognitiv svækkelse⁽²⁾.

I en fortsættelse af Neilson et al.'s prævalensstudie blev hundeejerne forsøgt kontaktet 12 til 18 måneder senere for om muligt at deltage i et nyt telefoninterview. Hvis ejerne kunne kontaktes og hvis hunden havde levet mindst 6 måneder efter første interview deltog hunden i et opfølgende prævalensstudie (Bain et al.)⁽¹⁾. Under anvendelse af samme procedurer som i første studie deltog i alt 110 hunde i studiet⁽¹⁾.

Bain et al. fandt at hunde med tidligere påvist kognitiv svækkelse havde langt større risiko for en forværring af denne svækkelse end hunde på samme alder uden tidligere svækkelse. Således udviklede 48 % (13/27) af hunde med svækkelse i én kategori i løbet af de næste 6-18 måneder kognitiv svækkelse i mindst én ny kategori. Havde hundene fra det første prævalensstudie ingen kognitiv svækkelse i nogen af kategorierne var deres risiko for at udvikle svækkelse i mindst 2 kategorier 6-18 måneder senere kun 10 %⁽¹⁾.

Det var Bain et al.'s vurdering, at nedsat syn og hørelse kun i ringe grad påvirker desorientering (*disorientation*). Der kunne ikke findes signifikante sammenhænge mellem tidspunkter for start af syns og/eller høresvækkelse og tidspunkt for første symptomer for kognitiv svækkelse⁽¹⁾.

DISHA kategorierne er også brugt i et italiensk studie (Osella et al., 2006)⁽²⁴⁾. Hundeejere til 124 geriatrike hunde fik hver stillet i alt 39 spørgsmål i de fem kategorier⁽²⁴⁾.

I alt 75 af de 102 hunde viste mulige kliniske tegn på KDS og blev henvist til en adfærdsrådgivning. Femogtredive af ejerne reagerede på henvendelsen og i alt blev 18 hunde diagnosticeret som KDS-hunde⁽²⁴⁾.

I et spansk forsøg (Pugliesi et al., 2006) blev hundeejerne stillet spørgsmål indenfor 16 kategorier⁽¹⁸⁾. I hver kategori var der 3 til 4 spørgsmål, hvortil der kun kunne svares ja på ét af spørgsmålene. Ja til det første spørgsmål var tegn på kognitivt velfungerende hund (udløser 1 point) og ja til det sidste spørgsmål tegn på stærk svækket kognition, hvilket udløser 5 point (undtagen i én kategori hvor der maksimalt gives 4 point). En kognitivt velfungerende hund vil således typisk udløse 16 point og den stærkt svækkede hund vil give 79 point. Ved denne test blev hundene (med 95 % konfidensrate) inddelt i 3 grupper; yngre kontrol (1-7 år) = 17 point ± 1 point, svag kognitiv dysfunktion (8-15 år) = 26 point ± 3 point og svær kognitiv dysfunktion (14-16 år) med pointværdierne 37,5 ± 5⁽¹⁸⁾.

Ved laboratorieforsøg kan man påvise kognitiv svækkelse hos laboratoriehunde allerede fra 7 års alderen, mens hundeejeren typisk først bemærker kliniske tegn når hunden er 11 år gammel^(3,4).

Formålet med dette studie er at vurdere prævalensen af KDS i en population af hunde på mindst 8 år tilknyttet en dansk dyrlægepraksis.

Materialer og metoder

Procedure:

Hundeejere med hunde på mindst 8 år indbragt til anden konsultation blev bedt om at deltage i prævalensundersøgelsen ved at besvare et spørgeskema. Hundeejerne var ikke på forhånd informeret om undersøgelsen men blev i forbindelse med konsultationen kort orienteret om formålet med undersøgelsen. Skemaet er en dansk oversættelse af et amerikansk spørgeskema (se bilag 1)⁽⁴⁾. Skemaet inddeler spørgsmålene i 7 forskellige kategorier; desorientering, ændret social adfærd, ændret søvnmønster, urenlighed/indlæring og hukommelse, aktivitetsniveau ændret (DISHA kategorierne) samt spørgsmål vedrørende ændret appetit og ændring i angst eller irritabilitet i forhold til tidligere. De sidste to kategorier er medbragt af oprindelige forfattere for at inkludere andre beskrevne symptomer der ikke umiddelbart falder ind under DISHA⁽³⁾. 4 spørgsmål vedrører desorientering, 4 spørgsmål vedrører ændret social adfærd, 2 spørgsmål vedrører søvnmønster, 6 spørgsmål vedrører urenlighed og indlæring og hukommelse, 6 spørgsmål vedrører aktivitetsniveau, 2 spørgsmål vedrører appetit og 3 spørgsmål vedrører angst/irritabilitet. I alt stilles der 27 spørgsmål. Til hvert spørgsmål kan svaret gradueres på 4 måder hvor karakteren 0 beskriver absolut ingen ændring i forhold til hundens adfærd som yngre og karaktererne 1, 2 og 3 beskriver henholdsvis milde, moderate og markante forandringer i hundens adfærd i forhold til tidligere.

Hvis der i den enkelte kategori var mindst 2 positive svar (1, 2 eller 3) i samme kategori og hvis symptomerne havde været til stede mindst én gang om ugen i mindst én måned og ikke havde været til stede i hundens yngre år, blev hundeejeren tilbudt en udvidet konsultation for om muligt at kunne udelukke andre organsygdomme end hjernedegeneration. Denne konsultation omfattede almindelig klinisk undersøgelse, neurologisk undersøgelse samt evt. blodprøve analyse med hæmatologi og blodkemi inklusiv T4 måling .

Stikprøvestørrelsen blev bestemt ved brug af Win Episcopo (samples, estimate percentages)⁽²⁵⁾. Med en population på 1000 (estimeret antal hunde over 7 år tilknyttet dyrlægepraksis) og et konfidensinterval på 95 % blev stikprøvestørrelsen, ved en forventet prævalens på 25 % og med maksimalt 10 % afvigelse, beregnet til i alt 68 hunde⁽²⁵⁾.

Prævalensen og konfidensintervaller blev beregnet ud fra lærebog i biostatistik (26).

Resultater

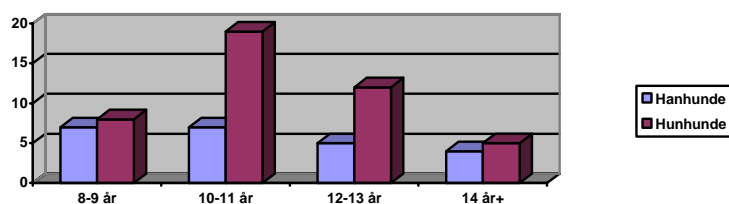
Der blev i alt udfyldt spørgeskemaer på 69 hunde (25 hanhunde/44 hunhunde). Ingen hundeejere afviste at deltage i undersøgelsen. Ingen hundeejere henvendte sig uopfordret for at deltage i undersøgelsen.

Kategorien *appetit* blev tidligt i undersøgelsen vurderet som ubrugelig, idet mange hunde er underkastet fodringskontrol og ejeren har således svært ved at vurdere objektivt, hvorvidt hundens appetit er øget eller nedsat i forhold til tidligere.

I kategorien *ændret søvnmønster* var der 2 mulige svar; 1: Urolig søvn/vågen om natten? og 2: Øget dagsøvn? Dette sidste spørgsmål blev ligeledes udeladt i løbet af undersøgelsen. Svaret var ofte bekræftende, men det var typisk meget svært for hundeejeren at tidsfæste opstarten på dette symptom. I denne kategori blev der således kun vurderet om hunden på sine ældre dage var begyndt at bytte om på nat og dag; hvis dette var tilfældet blev kategorien betegnet som positiv.

Der blev ikke skelnet mellem 1 = mild, 2 = moderat og 3 = meget i vurderingen af kategorierne. Ved konsultationer, hvor der til én hund var 2 klienter tilstede, viste indledende interviews, at der var enighed om ændret adfærd i en kategori men derimod ikke enighed om gradueringen af denne ændring. Det blev derfor besluttet at udelade denne graduering.

Af de 25 hanhunde og 44 hunhunde blev 2 hanhunde udeladt af prævalens undersøgelsen på grund af andre organlidelser, der kunne forklare ændret adfærd. Herved kunne KDS diagnosen ikke stilles. Aldersmæssigt kunne hundene inddeles i følgende grupper (se figur 1):



Figur 1. Køns- og aldersfordeling af hunde i KDS prævalens undersøgelse

Aldersgruppe 8-9 år: 15 (7 hanhunde, 8 hunhunde).

Aldersgruppe 10-11 år: 26 (7 hanhunde, 19 hunhunde).

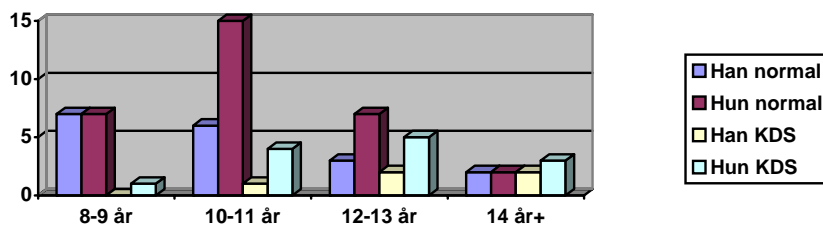
Aldersgruppe 12-13 år: 17 (5 hanhunde, 12 hunhunde).

Aldersgruppe 14 år +: 9 (4 hanhunde, 5 hunhunde).

5 hanhunde (alle intakte) med gennemsnitsalderen 13,8 år (10,3 -16,3 år) havde KDS.

13 hunhunde (6 steriliserede) med gennemsnitsalderen 12,6 år (8,1- 17,6 år) havde KDS.

Alders- og kønsfordeling af normale og KDS hunde er vist i figur 2.



Figur 2. Køns- og aldersfordeling af hunde med og uden KDS i undersøgelsen

Prævalensundersøgelsen for gruppen som helhed giver:

$P(\text{KDS hunde } 8 \text{ år}+) = 0,27 \pm 0,11$ med 95 % konfidensinterval (KI). Gennemsnitsalderen i gruppen er 11,5 år (8-17,6 år)

Prævalensundersøgelser på de to køn viser ingen signifikant forskel kønnene imellem. $P(\text{han})$ er $0,22 \pm 0,17$ (gennemsnitsalder 11,5 år) og $P(\text{hun}) = 0,30 \pm 0,13$ (gennemsnitsalder 11,8 år) med 95 % KI.

Hundene blev derfor opdelt i 4 grupper alene ud fra alder.

Prævalens og 95 % KI for hver gruppe (se figur 3):

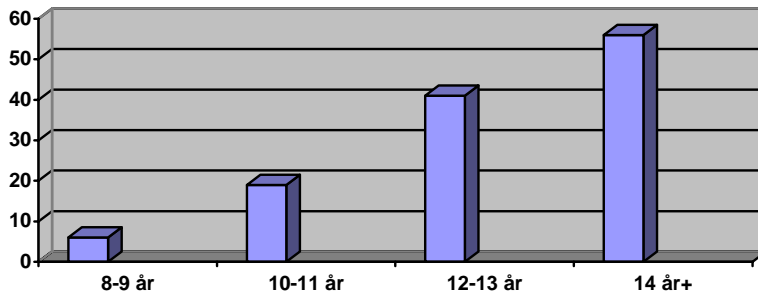
$P(8-9 \text{ år}) = 0,06 \pm 0,13$

$P(10-11 \text{ år}) = 0,19 \pm 0,15$

$P(12-13 \text{ år}) = 0,41 \pm 0,23$

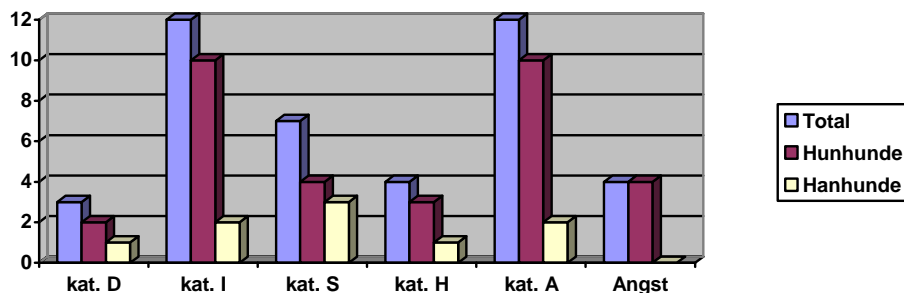
$P(14 \text{ år}+) = 0,56 \pm 0,32$

Prævalensen stiger med alderen og er signifikant forskellig mellem aldersgrupperne 8-9 år og 14+($p \leq 0,05$).



Figur 3. Prævalens i procent ved KDS undersøgelse af 4 aldersgrupper hunde.

De i alt 18 hunde med KDS symptomer havde i alt 42 bemærkninger i 6 kategorier. Fordelingen er vist i figur 4.



Figur 4. Antal hunde med reaktion i DISHA kategorierne (D=desorientering, I=ændret social adfærd, S=ændret søvnmønster, H=urenlighed, A=ændret aktivitetsniveau) samt kategorien angst/irritabilitet.

I alt 8 hunde reagerede i kun én kategori, 3 hunde i 2 kategorier, 3 hunde i 3 kategorier, 2 i 4 kategorier og 1 hund i henholdsvis 5 og 6 kategorier. Både kategori *ændret social adfærd* og kategori *ændret aktivitetsniveau* havde 28,5 % af bemærkningerne (24/42). I alt 8 hunde (6 tæver/2

hanhunde) ud af de 18 KDS hunde havde reaktioner i både kategori *ændret social adfærd* og *ændret aktivitetsniveau*.

Færrest hunde fandtes i kategorien *desorientering*; her blev kun 3 hunde repræsenteret – alle over 14½ år. Disse 3 hunde reagerede endvidere alle i kategorien *urenlighed/indlæring og hukommelse*. Kun 4 hunde i alt havde reaktioner i denne sidstnævnte kategori (alder 13½ år+).

I kategorien *angst/irritabilitet* fandtes ingen hanhunde repræsenteret. Ellers var begge køn repræsenteret i alle kategorier.

Diskussion

I denne danske undersøgelse blev diagnosen KDS stillet ud fra *DISHA* kategorierne samt tillægskategorien *Angst/irritabilitet*. I sidstnævnte kategori fandtes 4 positive hunde hvoraf de 3 også havde reaktioner i mindst én anden kategori.

Resultatet for gruppen som helhed var en prævalens på 27 % (gennemsnitsalder 11.5 år).

Ved Neilson et al.'s undersøgelse fra 2001 anvendtes kun *DISH* kategorierne og her fandtes prævalensen 28 % for hunde i aldersgruppen 11-12 år⁽²⁾.

Resultaterne for denne danske undersøgelses 2 aldersgrupper, der ligger tættest op ad 11-12 årige er P=19 % for 10 – 11 årige og P=41 % for 12-13 årige. I den amerikanske undersøgelse findes P=68 % for hunde i aldersgruppen 15-16 årige, hvilket skal sammenlignes med denne undersøgelses P=56 % for hunde på mindst 14 år⁽²⁾.

Kun 2 hunde blev udelukket fra prævalensundersøgelsen på grund af anden organsygdom, der kunne give lignende symptomer. Tilsvarende fandtes i Pfizers kliniske afprøvning af selegelin på 199 hunde (i forbindelse med FDA's godkendelse af selegelin), at andre organsygdomme i dette forsøg sjældent var årsag til KDS lignende symptomer⁽²³⁾.

Vi har ved denne danske undersøgelse fundet, at KDS også kan diagnosticeres hos ældre danske hunde, at der er en tendens til at prævalensen stiger med alderen og at de første symptomer, der kan registreres af hundeejeren, typisk starter i 10-11 års alderen.

Det var fra undersøgelsens start meningen, at et positivt svar på en adfærdsændring skulle gradueres og efterfølgende medvirke til at inddele patienten i én af 3 grupper; normalt aldrende, mildt kognitivt svækkede og svært kognitivt svækkede. Denne inddeling blev ikke foretaget. Ved konsultationer, hvor der til en hund var 2 ejere tilstede, var der oftest enighed om en eventuel adfærdsændring i en kategori men derimod ikke om graden af ændringen.

Denne undersøgelse har været et klassisk prævalensstudium. Prævalensstudier er gode til kroniske sygdomme, men ikke hvis sygdommen betyder, at dyret dør. Hvis hunde med KDS har øget mortalitet i forhold til normalt aldrende hunde vil en ko-horte undersøgelse med incidensbestemmelse være bedre⁽²⁷⁾. Eutanasi har været eksklusionskriterium i denne undersøgelse.

Det er også vigtigt ved et prævalensstudium, at stikprøverne er repræsentative og tilfældigt udvalgte. Ved denne danske undersøgelse blev det tilstræbt, at samtlige klienter med hunde på mindst 8 år deltog i spørgeskemaundersøgelsen i en periode indtil nødvendig stikprøvestørrelse var opnået. På grund af problemer med indpasning i klinikkens daglige rytme blev udvælgelsen af klienter ikke fuldstændig tilfældig. Desuden vil hundeejere tilknyttet en bestemt dyrlægepraksis ikke nødvendigvis udgøre en repræsentativ andel af hundeejere generelt.

Det kan og bør diskuteres om et spørgeskema som anvendt i denne undersøgelse er optimalt til KDS diagnostik. Det viste sig hurtigt i undersøgelsen, at flere spørgsmål ikke kunne bruges, idet usikkerheden i besvarelsen var stor. Hundeejere er ikke neutrale observatører i vurderingen af deres egen hund. I den amerikanske undersøgelse (Neilson et al., 2001) havde forskerne på forhånd udsendt informationsmateriale til hundeejerne 2 uger før interviewet for at øge hundeejerens opmærksomhed omkring tegn på kognitiv svækkelse⁽²⁾. Dette blev i denne danske undersøgelse udeladt for at undgå overtolkning af symptomer.

Ved fremtidige lignende undersøgelser bør det overvejes at bruge skema udformet efter principperne fremlagt af Pugliese et al. hvor der udelukkende stilles ja/nej spørgsmål⁽¹⁸⁾. Dette vil gøre det nemt at vægte svarene og derved anbringe hunden i én af de tidligere nævnte tre klasser; normalt aldrende, mildt kognitivt svækket eller svært kognitiv svækket.

De i denne danske undersøgelse fundne aldersbetingede adfærdsændringer blev af hundeejerne sjældent opfattet som et problem. Nogle symptomer kunne ligefrem opfattes positivt af ejerne. Hvis en hund således på sine ældre dage var begyndt at vise øget behov for konstant opmærksomhed, blev det af flere hundeejere opfattet som om der var blevet oprettet et stærkere bånd mellem hunden og dens ejer. Ligeledes i kategorien *ændret social adfærd*; hvis en hund på sine ældre dage udviste større ligegyldighed overfor andre hunde blev dette også typisk udlagt som en positiv udvikling. Først når denne ligegyldighed også omfattede hundeejeren og den øvrige familie blev symptomet vurderet negativt.

I kategorien *desorientering* var der kun 3 hunde, der havde symptomer. Disse blev til gengæld alle af ejerne selv betragtet som demente. Disse 3 hunde (1han/2tæver) var alle over 14½ år og havde endvidere tegn på svækkelse i mindst én anden kategori(hvoraf kategorien *urenlighed/indlæring og hukommelse* var fælles for alle 3).

I Neilson et al.s undersøgelse fandtes DISH kategorierne ligeværdige og startende i tilfældig rækkefølge. Der er altså her en forskel på de danske resultater i forhold til de amerikanske, idet det i den danske undersøgelse kun var hunde over 13 år, der havde reaktioner i kategorierne *desorientering* samt *urenlighed/indlæring og hukommelse*.

Samtlige hunde i den amerikanske undersøgelse var neutraliserede (selvom det ikke var et inklusionskriterium) og der er enighed om, at kastration øger prædispositionen for KDS og ovariektomi muligvis gør det samme. I Neilson et al.s undersøgelse var der en signifikant øget disposition hos den kastrerede hanhund for at optræde i kategorien *desorientering (disorientation)* sammenlignet med jævnaldrende neutraliserede hunnhunde.

Vi bør derfor overveje KDS som mulig bivirkning ved kastration af hanhund.

Undersøgelsen antyder, at hundeejeren opfatter desorientering og urenlighed som en alvorlig kognitiv svækkelse. Samlet set var de 4 hunde der reagerede i disse kategorier blandt undersøgelsens ældste. Symptomet urenlighed er nemt og sikkert at erkende ved interview af hundeejeren og et symptom som hundeejeren sjældent accepterer i længere tid. Eutanasi kan derfor hurtigt blive iværksat, hvis eventuel terapi ikke er meget virksomt. Hvis urenlighed og desorientering først optræder sent i KDS forløbet, har det stor betydning, at dyrlægen tidligt opfatter de langt mindre klinisk erkendelige KDS tegn. Hundeejeren kan da langt hurtigere tilbydes vejledning om og terapi af hunden imod KDS.

Konklusion:

I denne danske undersøgelse er prævalensen af KDS hos 67 hunde på mindst 8 år fundet at være $0,27 \pm 0,11$ (95 % KI). Undersøgelsen viser en sikker forskel i prævalens mellem aldersgrupperne 8-9 år og 14år+.

Uanset sande prævalens viser studiet tilstedeværelsen af KDS hos ældre danske hunde.

Tak:

Til kolleger og medarbejdere på Dyrlægecentret Brædstrup-Tørring-Uldum for velvillig hjælp ved indsamling af statistisk materiale.

Til dyrlæge Mogens A. Krogh for hjælp ved statistisk analyser.

Litteraturliste

- 1: **Bain, J.B., Cliff, K.D., Ruehl, W.W.:** Predicting behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. *The Journal of the American Veterinary Medical Association* 2001, 218, 1792-1795.
- 2: **Neilson, J.C., Hart, L.B., Cliff, K.D., Ruehl, W.W.:** Prevalence of behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. *The Journal of the American Veterinary Medical Association* 2001, 218, 1787-1791.
- 3: **Landsberg, G.:** Therapeutic agents for the treatment of cognitive dysfunction syndrome in senior dogs. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2005, 29(3), 471-479.
- 4: **Landsberg, G.:** Brain aging in dogs and cats. Neuroprotection for a successful aging. I: *Innovet* 2003, pp 1-12.
- 5: **Siwak, C.T.:** Behavioral correlates of age-associated cognitive changes in dogs. I: Hill's European Symposium on Canine Brain Aging. 2002, pp 28-31.
- 6: **Jewell, D.E.:** Effects of an investigational food on age-related behavioural changes in dogs. I: Hill's European Symposium on Canine Brain Aging. 2002, pp 38-41.
- 7: **Head, E.:** Neuropathology in ageing dogs. I: Hill's European Symposium on Canine Brain Aging. 2002, pp 10-12.
- 8: **Borras, D., Ferrer, I., Pumarola, M.:** Age-related changes in the brain of the dog. *Veterinary Pathology*. 1999, 36, 202-211.
- 9: **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 and Biological Psychiatry*. 2005, 29(3), 489-498.
- 10: **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 L-deprenyl therapy. *Prog Brain Res*. 1995, 106, 217-225.
- 11: **Zicker, S.C.:** Cognitive and behavioural assessment in dogs and pet food market applications. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2005, 29(3), 455-459.
- 12: **Frank, D.:** Cognitive dysfunction in dogs. I: Hills European Symposium on Canine Brain Aging. 2002, pp 22-27.
- 13: **Milgram, N.W., Head, E., Weiner, E., Thomas, E.:** Cognitive functions and aging in the dog: Acquisition of non-spatial visual tasks. *Behav neurosci*. 1994, 108, 57-68.
- 14: **Adams, B., Chan, H., Callahan, H., Siwak, C., Tapp, D., Ikeda-Douglas, C., Atkinson, P., Head, E., Cotman, S.W., Milgram, N.W.:** Use of a delayed non-matching to position task to model age-dependant cognitive decline in the dog. *Behav Brain Res*. 2000, 108, 47-56.
- 15: **Ikeda-Douglas, C.J., de Rivera, C., Milgram, N.W.:** Pharmaceutical and other commercial uses of the dog model. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2005, 29, 355-360.
- 16: **Opii, W.O., Joshi G., Head, E., Milgram, N.W., Muggenburg, B.A., Klein, J.B., Pierce, W.M., Cotman, C.W., Butterfield, D.A.:** Proteomic identification of brain proteins in the canine model of human aging following a long-term treatment with antioxidants and a program of behavioural enrichment: Relevance to Alzheimer's disease. *Neurobiological Aging*. 2006.
- 17: **Milgram, N.W., Zicker, S.C., Head, E., Muggenburg, B.A., Murphey, H., Ikeda-Douglas, C.J., Cotman, C.W.:** Dietary enrichment counteracts age-associated cognitive dysfunction in *canines*. *Neurobiology of Aging*. 2002, 23, 737-745.
- 18: **Pugliesi, M., Carrasco, J.L., 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. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2005, 24, 675-692.

19: **Hart, B.L.:**Effect of gonadectomy on subsequent development of age-related cognitive impairment in dogs. J Am Vet Med Assoc. 2001, 219(1), 51-56.

20: **Hall, J.A., Picton, R.A., Finneran, P.S., Bird, K.E., Skinner, M.M., Jewell, D.E., Zicker, S.:** Dietary antioxidants and behavioural enrichment enhance neutrophil phagocytosis in geriatric beagles. Veterinary Immunology and Immunopathology. 2006, 113(1-2), 224-233.

21: **Dodd, C.E., Zicker, S.C., Jewell, D.E., Fritsch, D.A., Lowry, S.R., Allen, T.:** Can a fortified food affect the behavioural manifestations of age-related cognitive decline in dogs?. Vet Med. 2003, 98, 396-408.

22: **Ruehl, W.W., Hart, B.L.:** Canine cognitive dysfunction. Psychopharmacology of animal behaviour disorders. Blackwell Scientific Publications. 1998, pp 283-304

23: **Food and Drug Administration.** Freedom of information summary, Anipryl (Selegilin hydrochloride), Pfizer; Inc, Groton, CT. Washington, DC:US FDA, 1998.

<http://www.fda.gov/cvm/F01/141-080.pdf>

24: **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. ScienceDirect – Applied Animal Behavior Science. Article in Press. Available online 6 December 2006.

25. <http://www.clive.ed.ac.uk/winepiscopes>

26. http://www.miba.auc.dk/~okh/Share/Microkursus_stat_1.pdf

27: Dyrlæge Mogens A. Krogh, IHP, Life K.U., personlig meddelelse marts 2007.

BILAG 1:

CHECKLISTE FOR ALDERSBETINGEDE ADFÆRDSÆNDRINGER HOS HUNDE.

