

Aus dem Department für Kleintiere und Pferde
der Veterinärmedizinischen Universität Wien

Kleintierchirurgie

(Leiterin: Ass.-Prof. Dr.med.vet. Britta Vidoni)

Ambulanz für Physikalische Medizin und Rehabilitation

(Leiterin: PrivDoz. Dr. Barbara Bockstahler)

Ein Literatur-Review zur Kognitiven Dysfunktion bei Hund und Katze

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von

Christina Öllerer

Wien, im Juni 2022

BETREUERIN

Priv. Doz. Dr. habil. Barbara Bockstahler, Diplomate ECVSMR, ACVSMR, FTA, CCRP

Department für Kleintiere und Pferde, Kleintierchirurgie,

Ambulanz für Physikalische Medizin und Rehabilitation

Veterinärmedizinische Universität Wien

GUTACHTER:

Priv.-Doz. Dr.med.vet. Akos Pakozdy Dipl.ECVN

Diplomate of European College of Veterinary Neurology

Klinische Abteilung für Interne Medizin Kleintiere

Department für Kleintiere und Pferde

Veterinärmedizinische Universität Wien

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Menschen bedanken, die mich bei der Erstellung der Diplomarbeit unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt meiner Betreuerin, Priv. Doz. Dr. habil. Barbara Bockstahler, für die großartige Unterstützung. Ihre Geduld und ihr Verständnis, sowie die schnellen Rückmeldungen und Hilfestellungen, waren mir eine sehr große Hilfe.

Desweiteren möchte ich mich bei Priv.-Doz. Dr.med.vet. Akos Pakozdy für das großzügige und konstruktive Zweitgutachten und die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens bedanken.

Ein herzliches Dankeschön auch an meine Freunde und Familie. Meinen Geschwistern danke ich für das Korrekturlesen, die Motivation und Hilfe bei Formatierungsfragen. Meinen Studienkolleginnen Julia und Juliana danke ich für die unermüdliche Beantwortung meiner Fragen und ihren bedingungslosen Rückhalt während des gesamten Studiums. Nikolas Strauss danke ich für die Aufnahme, wenn ich eine Bleibe in Wien brauchte, die Geduld und das motivierende nebeneinander an unse-

ren Projekten arbeiten. Meiner Freundin Sandra Berger danke ich dafür, dass sie immer für mich da war und mir besonders in schweren Zeiten eine große Stütze war. Meinem Vater danke ich für die bedingungslose Unterstützung und dass er mir das Studium in Wien überhaupt ermöglicht hat.

Ich widme diese Arbeit meiner Mutter, die mich leider nicht durch das gesamte Studium begleiten konnte, mir jedoch Zeit ihres Lebens eine enorme Stütze war und immer an mich geglaubt hat.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	6
2.	Material und Methode.....	8
	Vorauswahl	9
	Eingeschlossen.....	9
	Eignung	9
	Identifikation.....	9
3.	Ergebnisse	10
4.	Pathologie	15
	4.1. Amyloid β – Ablagerungen.....	17
	4.2. Ubiquitin und Tau-Protein	18
	4.3. Neprilysin	19
	4.4. Gehirn Atrophie	20
	4.5. Kleinhirn	21
	4.6. Oxidative Schädigung im Gehirn.....	21
	4.7. Monoaminspiegel, α 2-adrenerge Rezeptoren und Lymphozyten-Muskarinrezeptoren.....	21
	4.8. Zusammenfassung der Ergebnisse zur Pathologie	23
5.	Klinik.....	25
6.	Diagnose.....	35
	6.1. Übersichtsarbeiten.....	35
	6.2. Fragebögen	36
	6.3. Kognitive Tests	45
	6.4. MRT / CT.....	47
7.	Therapie	48
	7.1. Übersichtsarbeiten.....	48
	7.2. Studien	55
8.	Diskussion.....	61
9.	Zusammenfassung	66
10.	Extended Summary	68
11.	Literaturverzeichnis.....	70
12.	Abbildungsverzeichnis	74
13.	Tabellenverzeichnis.....	75

Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer Disease (Alzheimer Krankheit)
AI	Adhesio interthalamica
A β	Amyloid- β
BPB	Brain Protection Blend (Nährstoffmischung)
CA	control - antioxidants (antioxidatives Futter ohne Verhaltensanreicherung)
CC	control - control (Kontrollfutter ohne Verhaltensanreicherung)
CCDR	Canine Cognitive Dysfunction Rating Scale
CDS	cognitive dysfunction syndrome (Kognitives Dysfunktion-Syndrom)
CE	control - enrichment (Kontrollfutter mit Verhaltensanreicherung)
CI	cognitively impaired aged (ältere Hunde mit kognitiven Defiziten)
CT	Computertomographie
CU	cognitively unimpaired aged (ältere Hunde ohne kognitive Defizite)
DISHA	disorientation; alterations in interactions with owners, other pets, and the environment; sleep-wake cycle disturbances; house soiling; changes in activity
DNMP	variable-delay nonmatching-to-position task
EA	enrichment - antioxidants (antioxidatives Futter mit Verhaltensanreicherung)
GAPDH	Glyceraldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase
GFAP	glial fibrillary acidic protein (saures Gliafaserprotein)
GST	Glutathion-S-Transferase
HO-1	Häm-Oxygenase
mCI	mild cognitively impaired (milde kognitive Defizite)
MCT	medium chain triglycerides (mittelkettige Triglyceride)
MRT	Magnetresonanztomographie
NEP	Nepilysin
SAM	S-Adenosylmethionin
sCI	severe cognitively impaired (schwere kognitive Defizite)
SOD	Superoxid-Dismutase
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TCA	trizyklische Antidepressiva
YM	young and middle-aged (junge Hunde und Hunde mittleren Alters)

1. Einleitung

Die Kognitive Dysfunktion des Hundes, auch kognitives Dysfunktion-Syndrom (CDS) oder Hunde-Demenz genannt, ist eine neurodegenerative Erkrankung ähnlich der Alzheimer-Krankheit (AD) des Menschen. Sie ist in den letzten Jahren vermehrt in den Mittelpunkt des Interesses gerückt ist, da die steigende Lebenserwartung zu vermehrtem Auftreten der altersbedingten Erkrankung führt. (Landsberg et al. 2012)

Dadurch, dass Hunde und Katzen immer mehr als Familienmitglieder angesehen werden und somit sehr nahe mit den Menschen zusammenleben, fallen den BesitzerInnen Verhaltensänderungen deutlicher auf. Typisch sind Desorientierung, Verminderung sozialer Interaktionen, Störungen im Schlaf-Wach-Rhythmus, Verlust der Stubenreinheit, Änderungen in der Aktivität, Angst und eine Verschlechterung der Lern- und Gedächtnisleistungen. Bei Katzen werden auch übermäßige Lautäußerung, veränderte Reaktionen auf bestimmte Stimuli und eine verminderte Körperpflege beschrieben. (Haug 2013, Landsberg et al. 2010)

Nicht nur die Symptomatik, sondern auch die pathophysiologischen Veränderungen ähneln der beim Menschen beschriebenen. In den Gehirnen der Hunde mit CDS und der Menschen mit AD sind Ablagerungen des neurotoxischen Proteins Amyloid- β ($A\beta$), Tau-Proteine und Ubiquitin zu finden. (Dewey et al. 2019, Yu et al. 2011) Auch oxidative Schäden spielen eine Rolle. Es kommt zu einem Neuronenverlust, einer kortikalen Atrophie und einer Verbreiterung der Ventikel. (Head 2013)

Zur Diagnose wurden verschiedene Fragebögen und kognitive Tests entwickelt, um das Ausmaß der kognitiven Defizite beurteilen zu können. (Landsberg et al. 2012)

Des Weiteren wurden auf dieser Grundlage zahlreiche Therapieansätze entwickelt, die die kognitiven Funktionen im Alter fördern und erhalten sollen und somit vor Allem darauf abzielen, die Lebensqualität der Patienten durch Verlangsamung oder Aufhalten der progressiven Symptomatik zu verbessern. So werden beispielsweise Selegilin und Antioxidantien in Verbindung mit einer Anpassung des Umfeldes und Trainings angewandt, um eine kognitive Leistungssteigerung zu erzielen. (Landsberg 2005)

Diese Diplomarbeit hat zum Ziel, dem Leser mithilfe einer ausführlichen Literaturrecherche anhand der Standardleitlinien für systematische Literaturübersichten (Moher et al. 2009) einen Einblick in den aktuellen Wissensstand zur caninen und felines kognitiven Dysfunktion zu

geben. Außerdem sollen in dieser Arbeit die wichtigsten Aspekte des Krankheitsbildes wie Pathologie und Pathophysiologie, klinische Symptome, Diagnose und Therapieansätze dargestellt werden.

2. Material und Methode

Die Literaturrecherche wurde im April 2020 mithilfe der Standardleitlinien für systematische Literaturübersichten durchgeführt (Moher et al. 2009). Hierfür wurden die Datenbanken PubMed, Scopus und Ovid durchsucht. In Tabelle 1 sind die verwendeten Suchbegriffe gelistet.

Tabelle 1: Suchbegriffe

Suchworte
"Cognitive Dysfunction"
"Cognitive Dysfunction Syndrome"
"Canine Cognitive Dysfunction"
"Feline Cognitive Dysfunction"
"Cognitive Dysfunction AND dog"
"Cognitive Dysfunction AND canine"
"Cognitive Dysfunction AND cat"
"Cognitive Dysfunction AND feline"

Die Suche nach „Cognitive Dysfunction“ ergab in PubMed 31.258 Treffer, in Scopus 30.852 und in Ovid 26.707. Die Kombination „Cognitive Dysfunction AND dog“ ergab insgesamt 1075 Treffer, „Cognitive Dysfunction AND cat“ 1871, „Cognitive Dysfunction AND canine“ 832 und „Cognitive Dysfunction AND feline“ 273 Treffer. Die Suche nach „Canine Cognitive Dysfunction“ ergab 152 Treffer, „Feline Cognitive Dysfunction“ 52“ und „Cognitive Dysfunction Syndrome“ 185 Treffer.

Durch Kombination der Begriffe und Limitierung auf Veterinärmedizin reduzierten sich die Artikel bei Pubmed auf 169 Treffer, bei Scopus auf 101 Treffer und bei Ovid auf 245 Treffer. 24 Artikel kamen aus den Referenzen der gefundenen Artikel hinzu. Nach Ausschluss der Duplikate wurden somit 446 Artikel in die Vorauswahl aufgenommen. 108 Artikel bezogen sich auf die Humanmedizin, 71 auf andere Tierarten, 58 Artikel hatten das Hauptaugenmerk auf anderen Erkrankungen und bei 97 Artikeln wurde nicht Kognitive Dysfunktion, sondern eine physiologische Alterung des Gehirns untersucht. Somit wurde die Anzahl auf 112 Artikel reduziert.

Nach der Prüfung der Volltexte wurden 16 Artikel aufgrund anderer Primärerkrankungen ausgeschlossen, 46 Artikel, da nur gesunde Hunde ohne CDS untersucht wurden und 7 Artikel,

da das Hauptaugenmerk auf Alzheimer beim Menschen lag. Somit verblieben 43 Artikel, die in die systematische Übersicht inkludiert wurden.

Die Anzahl und das Ausschlussverfahren der gefundenen Studien werden in Abbildung 1 aufgeführt.

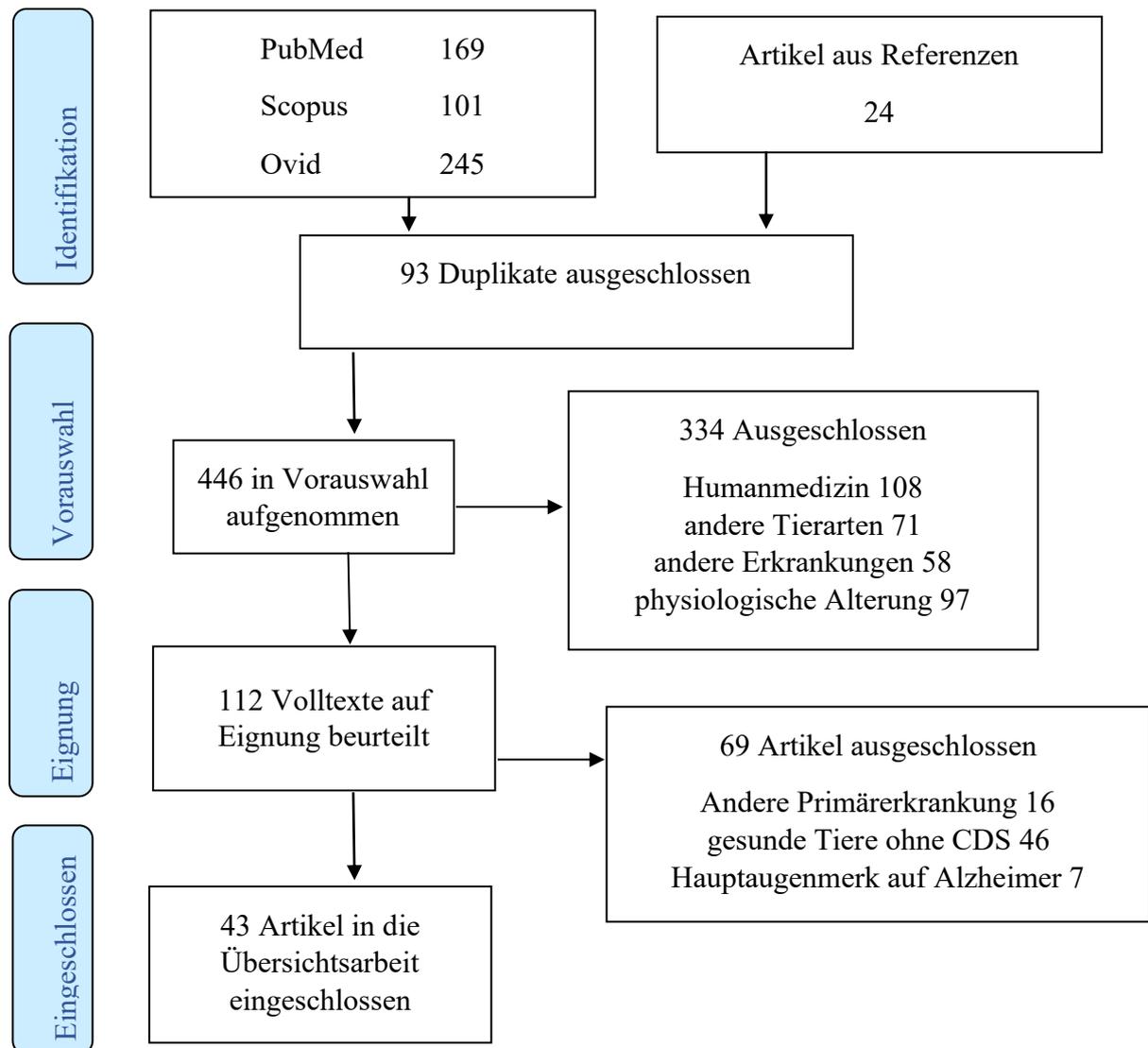


Abbildung 1: Flussdiagramm Ausschlussverfahren der gefundenen Studien

3. Ergebnisse

In den Tabellen 2 bis 5 sind die in die Übersichtsarbeit inkludierten Artikel aufgeführt.

19 Artikel beschreiben die **Pathophysiologie** des CDS, davon sind neun Übersichtsarbeiten und zehn Studien. Die **Symptome** werden in 13 Artikeln aufgeführt, davon fünf Übersichtsarbeiten und acht Studien. 15 Arbeiten beschäftigten sich mit der **Diagnose**, davon acht Übersichtsarbeiten und neun Studien. Die **Therapie** beschreiben 17 Artikel, davon fünf Studien und zwölf Übersichtsarbeiten.

Tabelle 2: inkludierte Artikel über die Pathologie des CDS

Autor	Jahr	Inhalt	Typ
Ruehl et al.	1995	Vergleich CDS mit Alzheimer	Übersichtsarbeit
Cummings et al.	1996	Amyloid β Anreicherung in Hunden mit CDS	Studie
Cotman et al.	2002	Milderung von CDS durch Antioxidantien	Übersichtsarbeit
Head	2002	Zunahme der oxidativen Schädigung im Alter	Studie
Pugliese et al.	2007	Veränderungen im Cerebellum bei CDS	Studie
Crowell-Davis	2008	Übersicht CDS	Übersichtsarbeit
Landsberg et al.	2010	Übersicht CDS bei der Katze	Übersichtsarbeit
González-Martínez et al.	2011	Plasma Amyloid β Level in Hunden mit und ohne CDS	Studie
Yu et al.	2011	Histopathologischer und Immunhistochemischer Vergleich des Gehirns von Hunden mit CDS und Alzheimer Patienten	Studie
Landsberg et al.	2012	Übersicht CDS	Übersichtsarbeit
Badino et al.	2013	Messung des Monoaminspiegels, α 2-Adreno- und Lymphozyten-Muskarin-Rezeptoren bei gesunden Hunden und Hunden mit CDS	Studie
Haug et al.	2013	Übersicht CDS bei Hund und Katze	Übersichtsarbeit
Head	2013	Neurodegenerative Veränderungen, Therapie Vergleich zu Alzheimer	Übersichtsarbeit
Canudas et al.	2014	Vergleich Amyloid β in Hunden mit und ohne CDS	Studie
Vite et al.	2014	Neurodegenerative Veränderungen bei alten Hunden und Katzen	Übersichtsarbeit
Ozawa et al.	2016	Verhältnis zwischen CDS und altersbedingten Veränderungen im Gehirn	Studie
Noh et al.	2017	Größe der Adhesio interthalamica bei Hunden mit und ohne CDS	Studie
Dewey et al.	2019	Übersicht CDS	Übersichtsarbeit
Dewey et al.	2020	Größe der Adhesio interthalamica bei Hunden mit spontanen Mikroblutungen im Gehirn, mit und ohne CDS	Studie

Tabelle 3: inkludierte Artikel über die Symptome des CDS

Autor	Jahr	Inhalt	Typ
Osella et al.	2007	Prävalenz, Symptome, Therapie	Studie
Crowell-Davis	2008	Übersicht CDS	Übersichtsarbeit
Golini et al.	2009	Zusammenhang zwischen neurologischen Defiziten und Anzeichen von CDS	Studie
Landsberg et al.	2010	Übersicht CDS bei der Katze	Übersichtsarbeit
Gunn-Moore, et al.	2011	Übersicht CDS bei der Katze	Übersichtsarbeit
Landsberg et al.	2012	Übersicht CDS	Übersichtsarbeit
Fast et al.	2013	Symptome, Überlebenszeit, Risikofaktoren	Studie
Schütt et al.	2015	Symptome, Verlauf, Überlebenszeit, Biomarker	Studie
Zanghi et al.	2016	Temperaturschwankungen, Tag/Nacht Aktivität in Hunden mit und ohne CDS	Studie
Dewey et al.	2019	Übersicht CDS	Übersichtsarbeit
Krug et al.	2019	Diagnostik durch einen Fragebogen	Studie
Ozawa	2019	Zusammenhang CDS mit verminderter Sinneswahrnehmung	Studie
Černá et al.	2020	mögliche Ursachen gesteigerter Lautäußerung bei Katzen mit CDS	Studie

Tabelle 4: inkludierte Artikel über die Diagnose des CDS

Autor	Jahr	Inhalt	Typ
Landsberg et al.	2005	Symptome, Diagnose, Differentialdiagnosen, Therapie	Übersichtsarbeit
Rofina et al.	2006	Entwicklung eines Fragebogens und Vergleich	Studie
Osella et al.	2007	Prävalenz, Symptome, Diagnose, Therapie	Studie
Crowell-Davis	2008	Übersicht CDS	Übersichtsarbeit
Landsberg et al.	2010	Übersicht CDS bei der Katze	Übersichtsarbeit
Gunn-Moore, et al.	2011	Übersicht CDS bei der Katze	Übersichtsarbeit
Salvin et al.	2011	Diagnose durch einen Gedächtnis- und Lerntest	Studie
Nagasawa et al.	2012	Entwicklung eines kognitiven Tests	Studie
Cory	2013	Diagnostik und Therapie von CDS, Vergleich zu Alzheimer	Übersichtsarbeit
Fast et al.	2013	Symptome, Überlebenszeit, Risikofaktoren	Studie
González-Martínez et al.	2013	Entwicklung von zwei kognitiven Tests	Studie
Haug et al.	2013	Übersicht CDS bei Hund und Katze	Übersichtsarbeit
Schütt et al.	2015	Vergleich von zwei publizierten Fragebögen	Studie
Szabó et al.	2016	Vergleich von Studien über Symptomatik und Diagnostik von CDS	Übersichtsarbeit
Noh et al.	2017	Größe der Adhesio interthalamica bei Hunden mit und ohne CDS	Studie
Dewey et al.	2019	Übersicht CDS	Übersichtsarbeit
Krug et al.	2019	Diagnostik durch einen Fragebogen	Studie

Tabelle 5: inkludierte Artikel zur Therapie des CDS

Autor	Jahr	Inhalt	Typ
Cotman et al.	2002	Milderung von CDS durch Antioxidantien	Übersichtsarbeit
Landsberg et al.	2005	Symptome, Diagnose, Differentialdiagnosen, Therapie	Übersichtsarbeit
Landsberg et al.	2005	Diagnose und Therapie von CDS	Übersichtsarbeit
Crowell-Davis	2008	Übersicht CDS	Übersichtsarbeit
Opii et al.	2008	Therapie durch Diät, Antioxidantien und Beschäftigungstherapie	Studie
Landsberg et al.	2010	Übersicht CDS bei der Katze	Übersichtsarbeit
Gunn-Moore, et al.	2011	Übersicht CDS bei der Katze	Übersichtsarbeit
Landsberg et al.	2012	Übersicht CDS	Übersichtsarbeit
Bosch et al.	2013	Amyloid β Immunotherapie	Studie
Cory	2013	Diagnostik und Therapie von CDS, Vergleich zu Alzheimer	Übersichtsarbeit
Haug et al.	2013	Übersicht CDS bei Hund und Katze	Übersichtsarbeit
Laflamme et al.	2014	Therapeutische Diät bei CDS von Katzen	Übersichtsarbeit
Bosch et al.	2015	Amyloid β Immunotherapie	Studie
Milgram et al.	2015	Therapie von CDS	Studie
Pan et al.	2018	Therapeutische Diät bei CDS	Studie
Dewey et al.	2019	Übersicht CDS	Übersichtsarbeit
Prpar et al.	2019	Vergleich Alzheimer und CDS, Diagnose, Therapie	Übersichtsarbeit

4. Pathologie

Das Thema Pathologie wurde in neun Übersichtsarbeiten aufgegriffen. So beschrieben Dewey et al. (2019), dass die Pathophysiologie des Kognitiven Dysfunktion-Syndroms (CDS) sehr komplex und multifaktoriell ist. Es treten dabei altersabhängige Veränderungen im Gehirn auf. Die Wahrscheinlichkeit an CDS zu erkranken, ist daher umso höher, je älter das Tier ist.

Ruehl et al. (1995) beschrieben, dass ähnlich wie bei Alzheimer auch in den Gehirnen der Hunde Amyloid- β Ablagerungen, Tau-Proteine, zerebrale Gefäßveränderungen, eine Zunahme der Dicke der Meningen, eine Gliose und eine Dilatation der Ventrikel zu finden sind. Außerdem ist laut Crowell-Davis (2008) eine Veränderung in der Aktivität verschiedener Neurotransmitter wie Serotonin, Dopamin, Acetylcholin und Norepinephrin zu beobachten. Defizite in der Gedächtnisleistung und Kognition sind laut Haug (2013) unter anderem auf niedrigere Level an Acetylcholin, sowie der Ablagerung von Amyloid- β zurückzuführen.

Vite und Head (2014) beschäftigten sich mit oxidativen Schäden als Faktor für CDS. Freie Radikale führen im Laufe des Alterungsprozesses zu Schäden an Proteinen, Lipiden und Nukleotiden, die zu neuronaler Dysfunktion und Neuronalem Tod führen können.

Landsberg et al. (2010) beschäftigten sich mit CDS bei Katzen. Hier sind ähnliche pathologische Veränderungen zu finden, die Amyloid- β Ablagerungen sind jedoch nicht wie bei Hunden und Menschen auf den präfrontalen Kortex und den Hippocampus konzentriert, sondern mehr diffus. Bei Menschen sind diffuse Ablagerungen eher einer normalen Alterung des Gehirns zuzuordnen, nicht dem Alzheimer. So ist auch die Verbindung von Amyloid- β Ablagerungen zu kognitiver Dysfunktion bei Katzen noch nicht vollständig geklärt. Einige Studien zeigen eine Verbindung, andere konnten keine Korrelation feststellen.

Landsberg et al. (2012) beschrieben, dass perivaskuläre Veränderungen wie zerebrale Mikroblutungen oder Infarkte in periventriculären Gefäßen, sowohl in Hunden als auch Katzen festgestellt werden konnten und ebenfalls mit CDS in Verbindung stehen könnten.

Die zehn in Tabelle 6 aufgelisteten Studien befassten sich mit der Pathologie des CDS. Diese sind nachfolgend beschrieben.

Tabelle 6: Studien zur Pathophysiologie des CDS eingeteilt in ihre Themengebiete

Autor	Jahr	A β	Tau Protein	Ubiquitin	Gehirn -atrophie	oxidative Schäden	Kleinhirn	Monoamin -spiegel	Rezeptoren
Badino et al.	2013							X	X
Canudas et al.	2014	X							
Cummings et al.	1996	X							
Dewey et al.	2020				X				
González-Martínez et al.	2011	X							
Head et al.	2002					X			
Noh et al.	2017				X				
Ozawa et al.	2016	X							
Pugliese et al.	2007						X		
Yu et al.	2011	X	X	X					

4.1. Amyloid β – Ablagerungen

Im Gehirn von Alzheimer Patienten findet eine abnormale Akkumulation von A β statt. Diese verschmelzen zu amyloiden Plaques, die hauptsächlich im präfrontalen Kortex und im Hippocampus auftreten. Auch bei Hunden und Katzen mit kognitiver Dysfunktion sind solche Plaques zu finden. In fünf der zehn Studien wurde das Vorkommen von A β -Ablagerungen untersucht. In zwei Studien zeigten Hunde mit CDS signifikant erhöhte Amyloid-Ablagerungen. Auch in einer Studie, die Amyloid β im Blutplasma untersuchte, waren die Werte der CDS Hunde signifikant höher als die der alten Hunde ohne CDS. In einer Studie konnte jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden. Eine weitere Studie untersuchte das Kleinhirn, wo keine Amyloid Ablagerungen zu finden waren.

Die Studie von Cummings et al. (1996) zeigte, dass im Gehirn eine erhöhte Anzahl an A β Ablagerungen zu finden ist. Dabei wurden 20 Hunde untersucht, die sechs kognitive Tests absolvieren mussten und im Anschluss euthanasiert wurden. Die Ablagerungen waren mit Defiziten im Diskriminierungslernen, Umkehrlernen und räumlichen Lernen assoziiert, nicht jedoch mit Belohnungs- und Objektannäherung, sowie Objekterkennung.

Auch in der Studie Yu et al. (2011) waren in den Gehirnen der Hunde mit CDS vermehrt A β -Ablagerungen zu finden. Diese Veränderungen waren signifikant, jedoch nicht so stark ausgeprägt, wie beim Alzheimer des Menschen.

Es wird angenommen, dass A β eine wichtige Rolle in der Kaskade für neuronalen Untergang spielt und somit zu kognitivem Verfall führt. In der histopathologischen Studie von Ozawa et al. (2016) waren ebenfalls Ablagerungen zu finden, der Zusammenhang mit CDS war jedoch nicht signifikant. Hier wurden kognitive Defizite eher mit einer erhöhten Anzahl an Astrozyten und Mikrogliazellen, sowie einem erhöhten Level an Ubiquitin assoziiert.

In der Studie von Pugliese et al. (2007) wurde das Cerebellum von elf Hunden untersucht. Weder bei der Kontrollgruppe noch bei den Hunden waren in den Kleinhirnen Amyloid Ablagerungen zu finden. Auch nicht in jenen mit reichlich vorhandenen Plaques im präfrontalen Kortex.

Mit Plasma-A β befasste sich die Studie von González-Martínez (2011). Dabei wurden 88 Hunde untersucht, 38 davon mit CDS.

Die Plasma A β Peptid Level waren bei jungen Hunden hoch und schienen bei kognitiv gesunden Hunden mit dem Alter abzunehmen, da die alten Hunde ohne CDS einen niedrigen

Level aufwiesen. Die Autoren vermuteten die Ursache in der im Alter steigenden Zahl an A β -Ablagerungen im Gehirn, schlossen eine verminderte Produktion im Alter aber nicht aus. In Hunden mit milden kognitiven Beeinträchtigungen war der A β Plasma Level signifikant höher als in alten, kognitiv unauffälligen Hunden. Hier vermuteten die Autoren einen Anstieg durch erhöhte Produktion von A β ₁₋₄₂, wie es auch in zahlreichen Alzheimer Studien berichtet wurde. Ein Anstieg des A β -Levels im Blut könnte daher schon in frühen Stadien auf das kognitive Dysfunktions-Syndrom hindeuten. Bemerkenswerterweise war der A β -Level bei stark betroffenen Hunden niedriger als bei Hunden mit milden Beeinträchtigungen.

4.2. Ubiquitin und Tau-Protein

In der Studie Yu et al. (2011) wurden 16 Hunde zwischen 1,5 und 16 Jahren untersucht. Bei zehn Tieren wurde Kognitive Dysfunktion diagnostiziert.

In den Gehirnen der Hunde mit CDS waren vermehrt A β -Ablagerungen, Ubiquitin sowie Tau Protein, ein Mikrotubuli-assoziiertes Protein des Zentralnervensystems, zu finden. Auch menschliche Gehirne von Patienten mit Alzheimer wurden untersucht und mit denen der Hunde mit CDS verglichen

In Abbildung 2 ist zu sehen, dass A β Ablagerungen in Alzheimer Patienten stärker ausgeprägt waren, als in Hunden mit CDS, wohingegen Tau Proteine und Ubiquitin vermehrt in Hunden mit CDS zu finden waren.

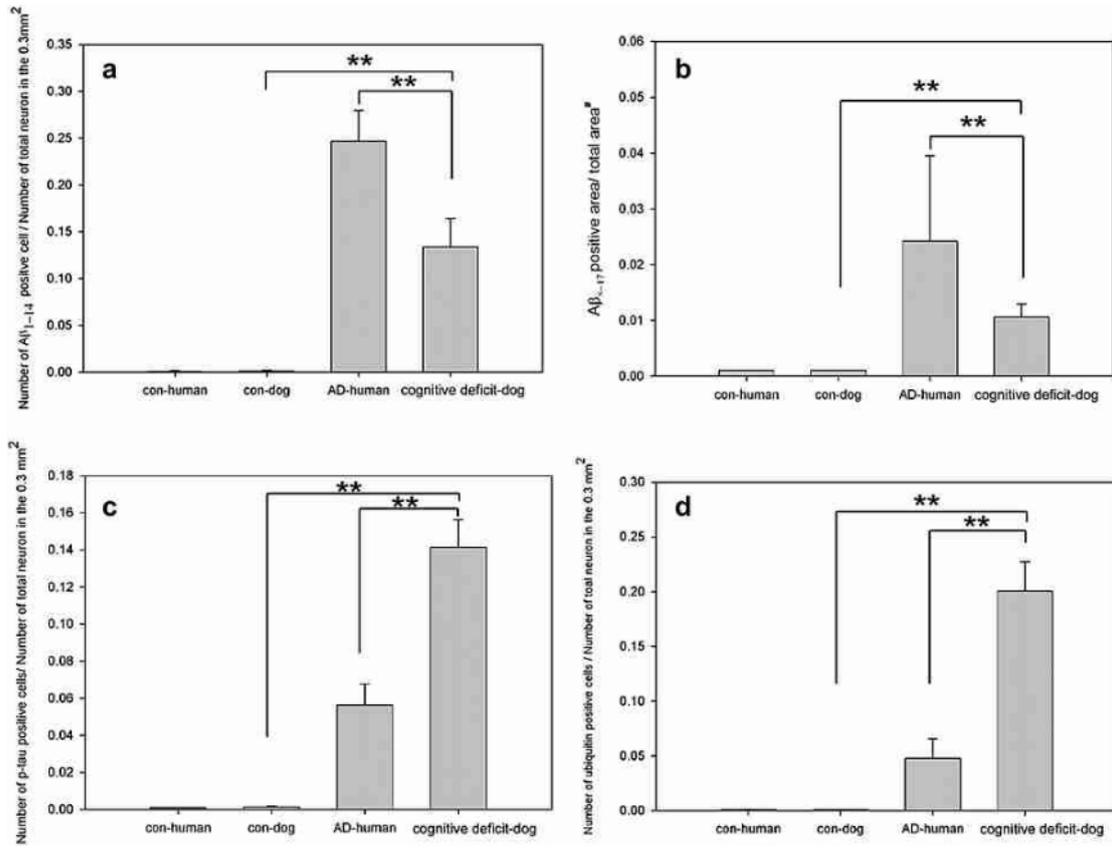


Abbildung 2: Semiquantitative Analyse der immunhistochemischen Markierung im Gehirn von Kontrollmensch, Kontrollhunden, menschlichen AD und Hunden mit CDS. (a) Aβ₁₋₁₄-Ablagerungen und (b) Aβ₈₋₁₇-Ablagerungen waren in menschlichen AD-Gehirnen stärker ausgeprägt als in gealterten Hundehirnen. (c) Die p-tau-Expression und (d) Ubiquitin-positive Neuronen waren in Hunden mit CDS häufiger als in menschlichen AD-Gehirnen; ** P < 0,01. (Yu et al. 2011)

4.3. Neprilysin

Die Studie von Canudas et al. (2014) befasste sich mit der Expression von Neprilysin (NEP), die wichtigste Aβ abbauende Peptidase im präfrontalen Kortex von Hunden mit und ohne Kognitiver Dysfunktion.

Dabei wurde die NEP mRNA in Gehirnen von sechs jungen Hunden im Alter zwischen zwei und vier Jahren, sechs Hunden über elf Jahren ohne CDS und sechs Hunden über elf Jahren mit CDS untersucht. Während keine signifikanten Unterschiede zwischen den jungen und den alten Hunden ohne CDS zu erkennen war, wiesen die Hunde mit CDS im Schnitt eine sechsmal geringere Expression der NEP mRNA auf.

Die Ergebnisse der Studie lassen darauf schließen, dass die Aktivität von NEP einen protektiven Faktor für CDS darstellt.

4.4. Gehirn Atrophie

In zwei Studien wurde die Gehirn Atrophie untersucht.

In der Studie von Noh et al. (2017) wurde die Adhesio interthalamica (AI) als Indikator der Gehirn Atrophie untersucht. Dabei wurde die Dicke der AI im Verhältnis zu Gehirnhöhe und der Höhe des lateralen Ventrikels untersucht. In den Hunden mit CDS waren die Messungen signifikant geringer als in den Gruppen der jungen und alten Hunde ohne kognitive Auffälligkeiten.

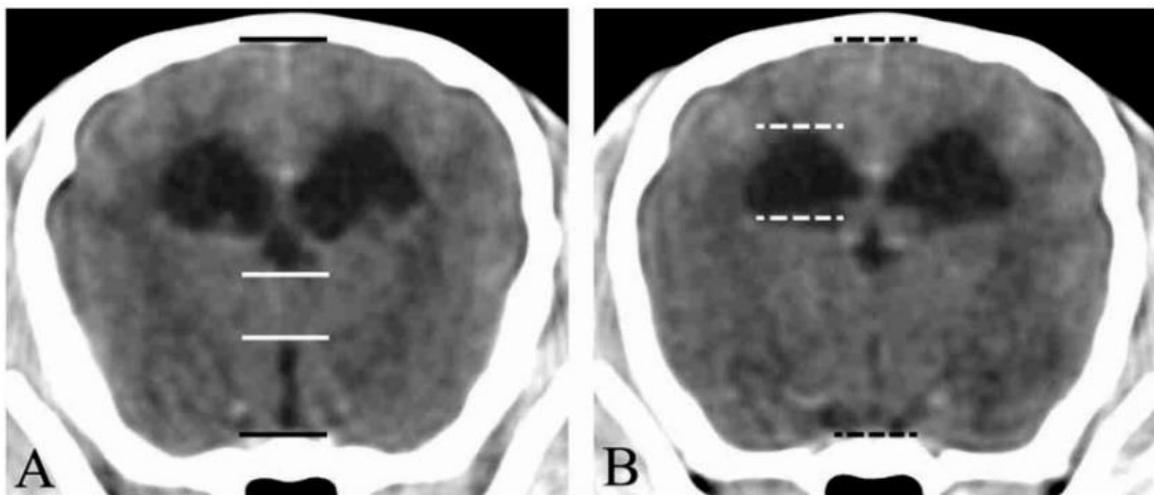


Abbildung 3: Messung der Adhesio interthalamica, Gehirn Höhe und Höhe des lateralen Ventrikels (Noh et al. 2017)

Die Übersichtsarbeit von Head (2013) beschreibt, dass der präfrontale Kortex in der Regel früher von der Atrophie betroffen ist als andere Areale des Gehirns. Da dieser Bereich mit Kognition assoziiert ist, können solche Tiere Probleme haben, Lern- und Gedächtnistests zu absolvieren.

In der Studie von Dewey et al. (2020) wurde die Größe der AI sowohl bei Hunden mit CDS als auch bei Hunden mit Mikroblutungen im Gehirn untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass die Größe der AI auch bei Hunden mit Mikroblutungen kleiner war als in normalen Gehirnen von Hunden ähnlichen Alters und Gewichts. Eine weitere Frage der Studie war, ob Hunde mit CDS vermehrt Mikroblutungen haben. Dies konnte nicht bestätigt werden, da die teilnehmenden Hunde ohne CDS mehr Mikroblutungen hatten als Hunde mit CDS.

4.5. Kleinhirn

Die Studie von Pugliese et al. (2007) beschäftigte sich mit dem Cerebellum. In den elf untersuchten Gehirnen zeigte sich eine Abnahme von Purkinje- und Granula-Zellen mit zunehmendem Alter. Die Ergebnisse der Studie lassen darauf schließen, dass die Abnahme Purkinjezellen mit kognitiven Defiziten korreliert, die der Granula-Zellen jedoch nicht. Ebenso deuteten die Ergebnisse darauf hin, dass, im Gegensatz zum Alzheimer beim Menschen, eine Abnahme der Acetylcholinesterase nicht mit CDS korreliert, sondern diese nur mit dem Alterungsprozess in Verbindung steht.

4.6. Oxidative Schädigung im Gehirn

In einer Übersichtsarbeit beschreiben Cotman et al. (2002), dass das Gehirn sehr viel Sauerstoff verbraucht. Dadurch kommt es auch zur Bildung von Oxidationsmitteln und freien Radikalen, die zu einer Schädigung von Proteinen, Lipiden und Nukleotiden führen. Da sich Neuronen nicht teilen und Jahrzehnte überleben, sind diese besonders anfällig für oxidative Schäden. Durch diese Schädigungen werden im Alter Funktionsstörungen und Degeneration der Neuronen im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen begünstigt.

Die Studie von Head et al. (2002) zeigt eine altersabhängige, progressive Steigerung der Level von Lipid-Peroxidation und Protein-Oxidation. Oxidative Schäden im Gehirn nahmen mit dem Alter zu. Ebenfalls wurde die Verbindung zwischen A β -Ablagerungen und oxidativen Schädigungen untersucht. Allerdings konnte im Gegensatz zum Menschen keine signifikante Korrelation festgestellt werden.

4.7. Monoaminspiegel, α 2-adrenerge Rezeptoren und Lymphozyten-Muskarinrezeptoren

Ziel der Studie von Badino et al. (2013) war es, Parameter, die bei Alzheimer Patienten verändert sind, auch in Hunden zu untersuchen. Hierfür wurde der Monoaminspiegel im Blut, α 2-adrenerge Rezeptoren von Thrombozyten und Lymphozyten-Muskarinrezeptoren bei gesunden adulten und alten Hunden, sowie bei Hunden mit CDS zu messen. Es wurden 40 Hunde über 15kg untersucht, die unterteilt wurden in 14 gesunde adulte, 17

gesunde alte Hunde, und neun alte Hunde mit CDS. Die Diagnose CDS wurde mit Hilfe von kognitiven Tests und dem Fragebogen von Osella et al. (2007) gestellt.

Bei den α 2-adrenergen Rezeptoren konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Tabelle 7 zeigt, dass Lymphozyten- Muskarinrezeptoren mit hoher Affinität signifikante Unterschiede zwischen adulten und alten Hunden mit und ohne CDS aufwiesen. Die Rezeptoren mit geringer Affinität zeigten signifikante Unterschiede zwischen den adulten Hunden und den Hunden mit CDS.

Tabelle 7: Konzentration der Muskarinrezeptoren, (Badino et al. 2013)

	Group 1 sites/cellx10 ²	Group 2 sites/cellx10 ²	Group 3 sites/cellx10 ²	Group 2 vs Group1 <i>P</i> values	Group 3 vs Group1 <i>P</i> values	Group 2vs Group 3 <i>P</i> values
MRHA	134.81 ± 7.53	87.65± 11.08	90.17 ± 6.75	< 0.01	< 0.05	n.s
MRLA	188.84±16.50	274.38± 27.53	392.48± 63.47	n.s	<0.05	n.s.

Group 1: adult dogs (n=14); Group 2: old dogs (n= 17); Group 3: CDS old dogs (n=9). MRHA: high affinity binding sites; MRLA: low affinity binding sites. Results are expressed as mean values ± SEM.

Die Ergebnisse bei den Leveln der Monoamine im Blut sind in Tabelle 8 aufgeführt. Es zeigte sich ein signifikanter Rückgang von Norepinephrin und Dopamin zwischen adulten und alten Hunden, sowie zwischen adulten Hunden und Hunden mit CDS.

Tabelle 8: Katecholamine (Epinephrin, Norepinephrin, Dopamin) und Serotonin Konzentrationen im Blut (ng/ml) (Badino et al. 2013)

	Group 1 ng/mL	Group 2 ng/mL	Group 3 ng/mL	Group 2 vs Group1 <i>P</i> values	Group 3 vs Group1 <i>P</i> values	Group 3 vs Group2 <i>P</i> values
Epinephrine	0.25 ± 0.04	0.20 ± 0.06	0.20 ± 0.05	n.s.	n.s.	n.s.
Norepinephrine	0.29 ± 0.04	0.16 ± 0.02	0.14 ± 0.03	< 0.01	< 0.05	n.s.
Dopamine	0.15 ± 0.02	0.11 ± 0.002	0.10 ± 0.005	< 0.01	< 0.01	n.s.
Serotonin	332.17 ± 49.92	300.32 ± 34.14	251.51 ± 44.55	n.s.	n.s.	n.s.

Group 1: adult dogs (n=14); Group 2: old dogs (n= 17); Group 3: CDS old dogs (n=9). Results are expressed as mean values ± SEM.

In Abbildung 4 sind die Ergebnisse von Tabelle 8 grafisch dargestellt. Sie zeigt einen Vergleich der Konzentrationen von Epinephrin, Norepinephrin, Dopamin und Serotonin im Blut von adulten Hunden, alten Hunden und Hunden mit CDS

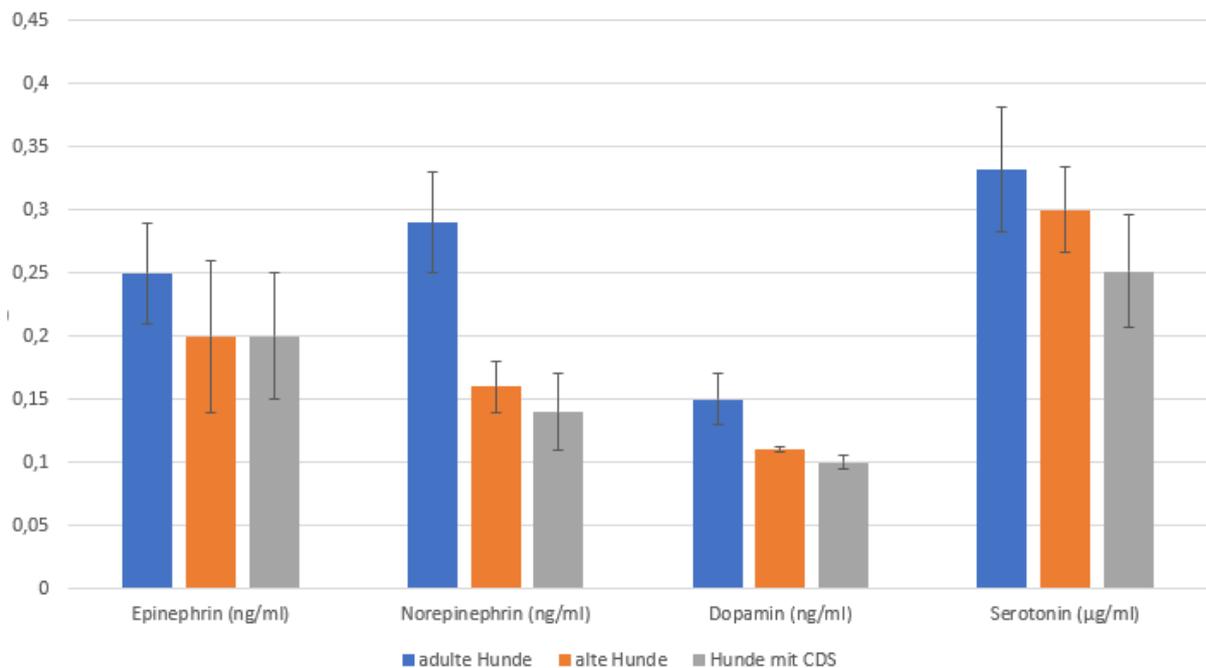


Abbildung 4: Vergleich der Konzentrationen von Epinephrin, Norepinephrin, Dopamin und Serotonin im Blut bei adulten Hunden, alten Hunde und Hunden mit CDS

Die Ergebnisse zeigen erste Hinweise auf eine Beteiligung des cholinergen Systems im physiologischen und pathologischen Alterungsprozess.

Ein signifikanter Unterschied zwischen alten Hunden und Hunden mit CDS konnte nicht festgestellt werden.

4.8. Zusammenfassung der Ergebnisse zur Pathologie

In den meisten Studien, die sich mit der Pathologie der kognitiven Dysfunktion befassten, wurde Amyloid β untersucht. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im Kleinhirn keine Ablagerungen stattfinden, im frontalen Kortex bei alten Hunden jedoch stets A β nachgewiesen werden konnte. Der Zusammenhang zur kognitiven Dysfunktion konnte in einer Studie jedoch nicht nachgewiesen werden. Hier wurden im Gegensatz zum Alzheimer beim Menschen eher

das Tau-Protein und Ubiquitin mit CDS in Verbindung gebracht. Weitere im Zusammenhang mit CDS interessante pathologische Veränderungen ist die Größenabnahme der Adhesio interthalamica als Indikator für Gehirnatrophie. Dabei muss beachtet werden, dass diese auch aus durch Mikroblutungen vermindert sein kann. Oxidative Schäden spielen im Alterungsprozess der Gehirne von Hunden und Katzen eine Rolle. Ob jedoch, wie beim Alzheimer des Menschen, ein Zusammenhang mit CDS besteht, muss noch genauer untersucht werden.

5. Klinik

In fünf Übersichtsarbeiten wurde näher auf die Klinik des kognitiven Dysfunktions-Syndroms eingegangen.

Dewey et al. (2019) beschrieb, dass die Erkrankung typischerweise bei Hunden über 8 Jahren auftritt und mit langsam fortschreitendem kognitivem Verfall einhergeht. Hündinnen sind häufiger betroffen als Rüden, kastrierte häufiger als intakte Hunde. Außerdem scheinen kleinere Hunde häufiger betroffen zu sein als größere. Dennoch konnte noch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht oder der Körpergröße und der Wahrscheinlichkeit, an CDS zu erkranken, gefunden werden.

Erste Anzeichen werden laut Crowell-Davis (2008) von BesitzerInnen oft bemerkt, wenn sich der gewohnte Tagesablauf verändert. Die Tiere schlafen länger, erwachen öfter nachts, spielen weniger, wandern möglicherweise ziellos umher, der Appetit verändert sich und auch die sozialen Interaktionen mit den BesitzerInnen oder anderen Tieren verändern sich häufig.

Da Katzen meist nicht trainiert werden und keine Tricks können müssen, fallen CDS assoziierte Symptome bei Katzen sehr viel seltener auf als bei Hunden.

Bei Katzen nehmen laut Gunn-Moore (2011) Verhaltensänderungen im Alter zu. Da es auch aufgrund steigender Lebenserwartung immer ältere Katzen gibt, häufen sich auch die Fälle von CDS-typischen Symptomen, wie exzessive Vokalisation und Orientierungslosigkeit. Da jedoch viele andere Erkrankungen, wie Osteoarthritis, Hyperthyreose oder Diabetes mellitus, ebenfalls Verhaltensänderungen verursachen können, ist eine umfangreiche klinische Untersuchung notwendig.

Landsberg et al. (2012) führten die klassischen Anzeichen von CDS auf. Sie werden mit dem Akronym DISHA oder DISHAAL beschrieben. Dies steht für **D**esorientierung, **V**erminderung sozialer **I**nteraktionen, **S**törungen im **S**chlaf-Wach-Rhythmus, **V**erlust der **S**tubenreinheit (**h**ousesoiling), **Ä**nderungen in der **A**ktivität, **A**ngst und eine **V**erschlechterung der **L**ern- und **G**edächtnisleistungen.

Auch bei Katzen gelten die Hauptsymptome DISHA, aber auch übermäßige Lautäußerung, veränderte Reaktionen auf bestimmte Stimuli und eine verminderte Körperpflege werden häufig beobachtet. Auch vermehrter oder verminderter Appetit kann auftreten, hier können allerdings auch viele andere medizinischen Probleme eine Rolle spielen.

Auch bei allen anderen Verhaltensänderungen müssen zuerst alle Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden. So kann Schmerz zu beinahe allen typischen Symptomen der Kognitiven Dysfunktion führen. (Landsberg et al. 2010)

Acht Studien beschäftigten sich mit der Klinik der kognitiven Dysfunktion. Diese sind im Folgenden beschrieben.

In der Studie von Osella et al. (2007) wurden 102 klinisch gesunde Hunde über sieben Jahren untersucht. Mittels eines Fragebogens wurden die klinischen Anzeichen von CDS nach den ersten vier Kategorien des DISHA-Prinzips evaluiert. Die fünfte Kategorie „Aktivität“ wurde hier jeweils extra untersucht. Die Hunde wurden in Gruppen eingeteilt, je nachdem in wie vielen der Kategorien Desorientierung, Verminderung sozialer Interaktionen, Störungen im Schlaf-Wach-Rhythmus und Verlust der Stubenreinheit, sie Veränderungen zeigten.

42 Hunde zeigten Veränderungen in einer Kategorie, 26 in zwei Kategorien, fünf Hunde in drei Kategorien und zwei Hunde in allen vier Kategorien. In Tabelle 9: Verhaltensänderungen der Hunde nach den Kategorien des DISHA Prinzips ist dargestellt, wie viel Prozent der Hunde in den jeweiligen Kategorien Veränderungen zeigten. Die Verminderung der Aktivität wurde dann in jeder Gruppe separat untersucht. So zeigten 42,86% der Hunde mit Veränderungen in einer Kategorie, 76,92% der Hunde mit Veränderungen in zwei Kategorien und alle Hunde mit Veränderungen in drei oder allen vier Kategorien zusätzlich eine verminderte Aktivität.

Den BesitzerInnen aller Hunde, die Veränderungen in einer oder mehreren Kategorien zeigten (n = 75), wurde empfohlen, ihre Hunde einer genaueren Diagnosestellung zu unterziehen. 35 BesitzerInnen folgten diesem Rat, davon wurde bei 18 Hunden CDS diagnostiziert.

Tabelle 9: Verhaltensänderungen der Hunde nach den Kategorien des DISHA Prinzips (Osella et al. 2007)

Kategorie	Hunde mit Veränderung in			
	einer Kategorie (n = 42)	zwei Kategorien (n = 26)	drei Kategorien (n = 5)	vier Kategorien (n = 2)
Desorientierung			20%	100%
Verminderung sozialer Interaktionen	59,52%	50%	33,33%	100%
Störungen im Schlaf-Wach-Rhythmus	38,10%	61,53%	33,33%	100%
Verlust der Stubenreinheit	2,38%	7,69%	13,34%	100%
Verminderung der Aktivität	42,86%	76,92%	100%	100%

Tabelle 10 zeigt eine Übersicht über die Symptome von Hunden mit CDS in den Studien von Fast et al. (2013), Schütt et al. (2015), Golini et al. (2009) und Krug et al. (2019).

Während die am häufigsten auftretende Verhaltensänderung bei Fast et al. (2013) eine Störung im Schlaf-Wach-Rhythmus mit 57% ist, ist es bei Schütt et al (2015) mit 92% ein zielloses Umherwandern und in die Leere starren. Bei Golini et al. (2009) hingegen mit 71% die verminderte Fähigkeit, bekannte Aufgaben auszuführen und in der Studie von Krug et al. (2019) berichteten die meisten BesitzerInnen von Trennungsangst (70%).

Kategorie	Item	Fast et al. 2013		Schütt et al. 2015		Golini et al. 2009		Krug et al. 2019		gesamt	
		n = 37	n %	n = 12	n %	n = 14	n %	n = 40	n %	n = 103	n %
Desorientierung	Kollisionen mit der Einrichtung „Stecken bleiben“	4	10,8%	6	50,0%	1	7,1%	14	35,0%	25	24,3%
	In Türen oder Wände laufen	6	16,2%	6	50,0%	3	21,4%	6	15,0%	21	20,4%
	In die Leere starren	13	35,1%	11	91,7%	1	7,1%	19	47,5%	44	42,7%
	Zielloses Wandern/ im Kreis gehen	3	8,1%	11	91,7%	2	14,3%	17	42,5%	33	32,0%
	Orientierungslosigkeit zu Hause	18	48,6%	4	33,3%	0	0,0%	n.a.		22	21,4%
	Orientierungslosigkeit auf neuen Wegen	2	5,4%	n.a.		0	0,0%	n.a.		2	1,9%
	Orientierungslosigkeit auf täglichen Wegen	7	18,9%	n.a.		0	0,0%	12	30,0%	19	18,4%
Interaktionen	verminderte Interaktionen	19	51,4%	n.a.		1	7,1%	23	57,5%	43	41,7%
	kein Kontakt mit Umwelt / BesitzerInnen	2	5,4%	9	75,0%	1	7,1%	23	57,5%	35	34,0%
	Nicht Erkennen von Bekannten Menschen oder Tieren	2	5,4%	1	8,3%	2	14,3%	8	20,0%	13	12,6%
	gesteigerte Aggressivität	6	16,2%	n.a.		n.a.		9	22,5%	15	14,6%
Schlaf-Wach-Rhythmus	Schlafen am Tag, Rastlos in der Nacht	21	56,8%	5	41,7%	8	57,1%	17	42,5%	51	49,5%
Verlust der Stubenreinheit	Urin und/oder Kotabsatz im Haus	11	29,7%	5	41,7%	6	42,9%	17	42,5%	39	37,9%
Aktivität	Verminderung der Aktivität	10	27,0%	6	50,0%	9	64,3%		0,0%	25	24,3%
Angst	Trennungsangst (Beginn nach dem 8. Lebensjahr)	6	16,2%	4	33,3%	1	7,1%	28	70,0%	39	37,9%
	Irrationale Reaktion/ Angst vor Bekanntem	11	29,7%	7	58,3%	1	7,1%	21	52,5%	40	38,8%
Lernen und Gedächtnis	Verminderte Fähigkeit neue Aufgaben zu Lernen	4	10,8%	9	75,0%	1	7,1%	n.a.		14	13,6%
	Verminderte Fähigkeit bekannte Aufgaben auszuführen	5	13,5%	7	58,3%	10	71,4%	n.a.		22	21,4%
	Verminderte Anpassungsfähigkeit an Veränderungen	8	21,6%	n.a.		n.a.		n.a.		8	7,8%

Tabelle 10: Vergleich von Symptomen von Hunden mit CDS in verschiedenen Studien

Abbildung 5 zeigt eine Übersicht über die Häufigkeit dieser Symptome bei allen an CDS erkrankten Hunde der Studien Fast et al. (2013), Schütt et al. (2015), Golini et al. (2009) und Krug et al. (2019).

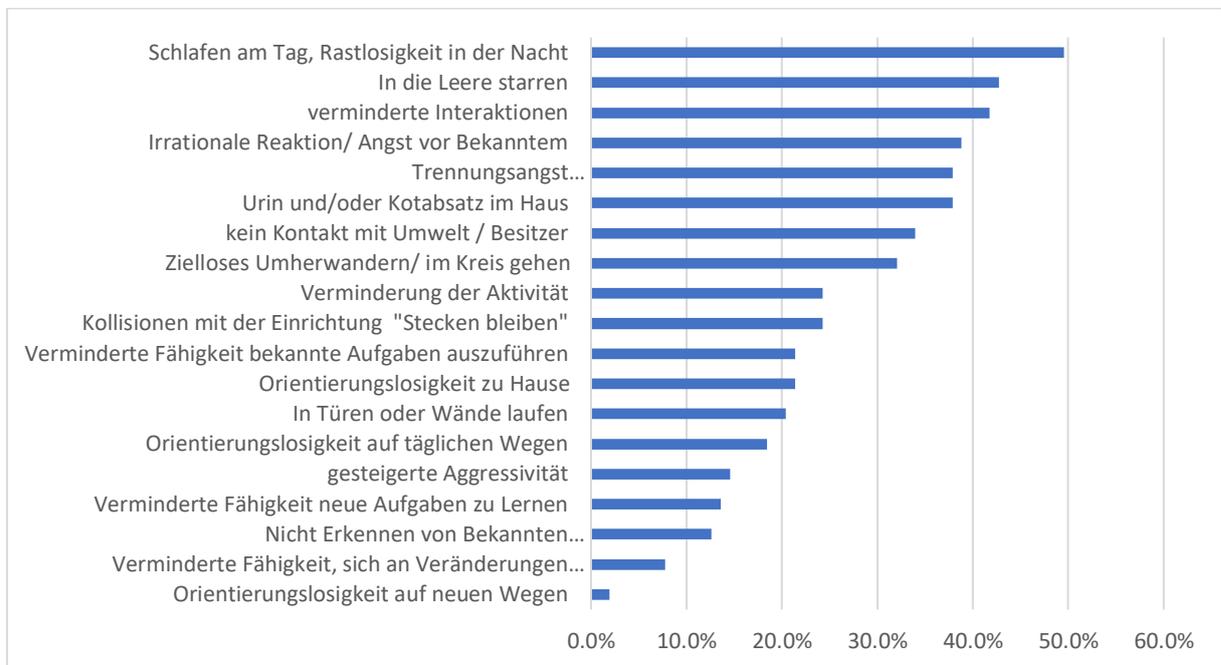


Abbildung 5: Häufigkeit der Symptome bei den an CDS erkrankten Hunden der Studien von Fast et al. (2013), Schütt et al. (2015), Golini et al. (2009) und Krug et al. (2019).

Auch während des physiologischen Altersprozesses können sich für kognitive Dysfunktion typische Symptome entwickeln. In der Studie von Schütt et al. 2015 wurden daher die Symptome von Hunden ohne CDS, Hunden mit milden kognitiven Defiziten und Hunden mit CDS nebeneinandergestellt. (Tabelle 11)

Alle Hunde dieser Studie waren über acht Jahre alt und von unterschiedlichen Rassen. Sie wiesen keine systematischen Erkrankungen auf. Sowohl klinische als auch neurologische Untersuchung war normal. Auch das Seh- und Hörvermögen wurde getestet, um auszuschließen, dass Aufgaben deshalb nicht ausgeführt werden konnten. (Schütt et al. 2015) Die Einteilung der Gruppen erfolgte durch die „Canine Cognitive Dysfunction Rating Scale“ (Salvin et al. 2011).

Ein in die Leere starren zeigten hier 19% der Hunde ohne kognitive Dysfunktion, 56% der Hunde mit milden kognitiven Defiziten und 92% der Hunde mit Kognitivem Dysfunktion-

Syndrom. Zielloses Umherwandern bei 10% ohne CDS, 81% mit milden Symptomen und 92% mit CDS. Auch die Lern- und Gedächtnisleistung nimmt laut der Studie deutlich ab.

Tabelle 11: Vergleich Hunde ohne CDS, mit milden kognitiven Defiziten und mit CDS; (Schütt et al. 2015)

Kategorie	Item	ohne CDS		milde CD		CDS	
		n = 21	n %	n = 16	n %	n = 12	n %
Desorientierung	Kollisionen mit der Einrichtung / "Stecken bleiben"	1	5%	7	44%	6	50%
	In Türen oder Wände laufen	1	5%	1	6%	6	50%
	In die Leere starren	4	19%	9	56%	11	92%
	Zielloses Umherwandern	2	10%	13	81%	11	92%
	Orientierungslosigkeit zu Hause	0	0%	2	13%	4	33%
Interaktionen	Kontaktvermeidung mit BesitzerInnen	3	14%	1	6%	9	75%
	Nicht Erkennen von Bekannten Menschen oder Tieren	0	0%	0	0%	1	8%
Schlaf-Wach-Rhythmus	Schlafen am Tag, Rastlosigkeit in der Nacht	0	0%	5	31%	5	42%
Verlust der Stubenreinheit	Urin und/oder Kotabsatz im Haus	0	0%	1	6%	5	42%
Aktivität	Verminderung der Aktivität	1	5%	1	6%	6	50%
Angst	Trennungsangst (Beginn nach dem 8. Lebensjahr)	2	10%	0	0%	4	33%
	Irrationale Reaktion/Angst vor Bekanntem	5	24%	2	13%	7	58%
Lernen und Gedächtnis	Verminderte Fähigkeit neue Aufgaben zu Lernen	4	19%	6	38%	9	75%
	Verminderte Fähigkeit bekannte Aufgaben auszuführen	0	0%	6	38%	7	58%
Geruchssinn	Schwierigkeit Futter zu finden (in mehr als 31% der Fälle)	0	0%	4	25%	9	75%

Die Studie von Černá et al. (2020) beschäftigte sich mit CDS bei der Katze. Ziel der Studie war es, die Ursachen für die bei Katzen mit CDS häufig auftretende vermehrte Lautäußerung festzustellen. Hierfür wurden BesitzerInnen von Katzen mit CDS, die vermehrte Lautäußerung zeigen, gebeten, einen Fragebogen auszufüllen. Andere Ursachen für die Verhaltensänderungen wurden durch eine gründliche Untersuchung ausgeschlossen. Von den 37 BesitzerInnen gaben 23 (62,1%) an, dass es keinen initialen Trigger für den Beginn der vermehrten Lautäußerung gab, vier (10,8%) gaben als initiale Ursache einen Umzug an, jeweils drei (8,1%) den Verlust eines Familienmitglieds und eines Geschwistertiers. Bei zwei Katzen (5,4%) war die Ursache eine neue Katze oder ein neuer Hund in der Familie und bei jeweils einer (2,7%) der Besuch einer Katzenpension und eine größere tierärztliche Behandlung, wie z.B. eine Zahnsanierung.

Abbildung 6 zeigt die laut den BesitzerInnen häufigste Situation, in der die Katzen vermehrte Vokalisation zeigten. 40,5% der BesitzerInnen gaben an, dass die Lautäußerung hauptsächlich bei Orientierungslosigkeit aufträte, weitere 40,5% bei der Suche nach Aufmerksamkeit. 16,2% der Katzen zeigten das Verhalten bei der Suche nach Futter, 2,7% aufgrund von Schmerzen. 64,8% der BesitzerInnen gaben an, dass die gesteigerte Vokalisation bei mehr als einer Situation aufträte.

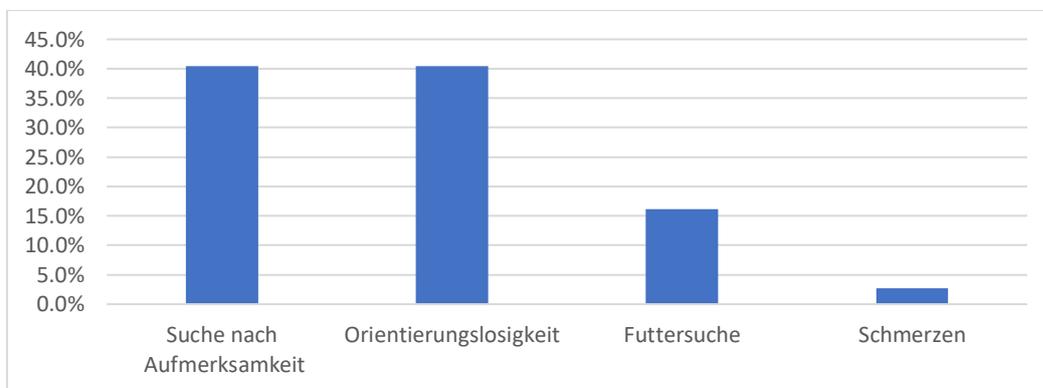


Abbildung 6: Von BesitzerInnen wahrgenommene Hauptursache für die Vokalisationen (Černá et al. 2020)

35,1% der Katzen zeigten die vermehrten Lautäußerungen vermehrt nachts, 34,4% hauptsächlich am Tag und 32,4% bei Tag und bei Nacht.

Neben der vermehrten Vokalisation zeigten die Katzen weitere Verhaltensänderungen. Diese sind in Abbildung 7 aufgeführt

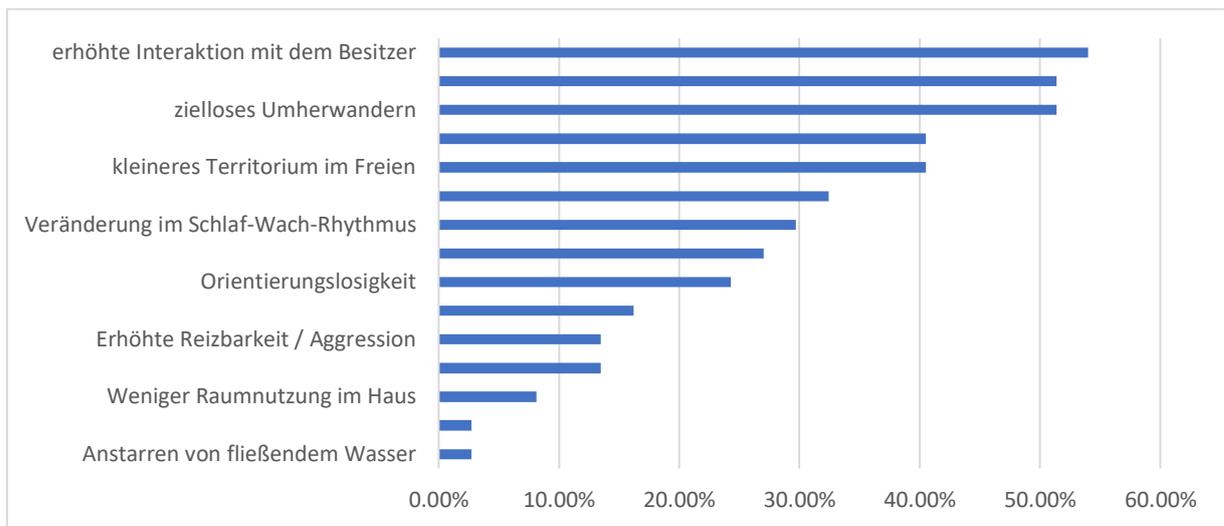


Abbildung 7: Symptome der Katzen mit CDS zusätzlich zu vermehrter Lautäußerung

Die Studie von Ozawa et al. (2019) beschäftigte sich mit den Sinneswahrnehmungen im Zusammenhang mit CDS. Über einen Online-Fragebogen und einen Fragebogen in Papierform wurden 726 Hunde evaluiert und anhand der Canine Cognitive Dysfunction Rating Scale (CCDR) in drei Gruppen eingeteilt: normal, Pre-CDS und CDS.

In der Gruppe der Hunde mit CDS hatten 90% Einschränkungen des Sehvermögens. Blindheit korrelierte jedoch nicht signifikant mit CDS. Einschränkungen im Gleichgewichts- und Geruchssinn waren signifikant mit CDS assoziiert.

Einschränkungen im Gehörsinn waren nur im Online-Fragebogen signifikant, nicht jedoch im Papier-Fragebogen. Taubheit korrelierte weder im Online- noch Papierfragebogen signifikant mit CDS.

Die Studie von Zanghi et al. (2016) untersuchte den Rhythmus der Körperkerntemperatur, Aktivität und Schlaf-Wach-Rhythmus bei 33 gesunden Hunden zwischen neun und 16 Jahren. Diese wurden mit Hilfe von kognitiven Tests in drei Gruppen eingeteilt: hohe, moderate und geringe Gedächtnisleistung. Der Testaufbau für diese Einteilung erfolgte mit einer modifizierten Version des „Wisconsin General Test Apparatus“ (Monti et al. 2010), der in der kognitiven Bewertung von Primaten weit verbreitet ist. Hierbei wurde eine ca 0,61 x 1,15 x 1,08 Meter große hölzerne Box mit drei höhenverstellbaren Toren verwendet, durch die der Hund agieren konnte. Im Inneren befanden sich Futternäpfe, die mit einem Objekt verschlossen werden konnten. Die Hunde mussten dann jeweils das richtige Objekt entfernen, um eine

Belohnung zu erhalten. Vor und während der Studie wurden die Hunde in einem zwölf Stunden Hell-Dunkel Rhythmus gehalten und zu gleichen Zeiten gefüttert.

Die Ergebnisse der Studie zeigten eine niedrigere Körperkerntemperatur bei Hunden mit geringerer Gedächtnisleistung. Außerdem schliefen diese Hunde am Tag vermehrt. Die totale Tag- und Nacht-Aktivität unterschied sich jedoch nicht signifikant innerhalb der Gruppen.

Weitere Untersuchungen zu Veränderungen im Verhalten und Tages-Rhythmus im Verhältnis zur kognitiven Fähigkeit wären laut Autoren sinnvoll, um kognitive Dysfunktion besser von einem normalen kognitiven Alterungsprozess zu unterscheiden. Die meisten Hunde dieser Studie zeigten keine bis wenige typische Symptome für kognitive Dysfunktion. Das stützt die Hypothese der Autoren, dass kognitive Veränderungen mit neuropsychologischen Tests früher erkannt werden könnten als durch mit CDS assoziierte Verhaltensänderungen.

6. Diagnose

6.1. Übersichtsarbeiten

Mit der Diagnose der kognitiven Dysfunktion beschäftigten sich acht Übersichtsarbeiten.

Cory (2013) machte die Schwierigkeit deutlich, neurologische und neurochemische Veränderungen zu diagnostizieren. Sechs von acht Übersichtsarbeiten weisen deshalb auf die Wichtigkeit eines Monitorings der für CDS typischen Verhaltensänderungen und den Ausschluss von Differentialdiagnosen hin. Zu den Hauptkennungsmerkmalen der CDS bei Hunden und Katzen gehören beispielsweise Veränderungen im Schlafrhythmus mit erhöhter Aktivität und Lautäußerung in der Nacht. Bei Hunden kann man häufig beobachten, dass sie auf erlernte Kommandos nicht mehr reagieren. Auch das Verhalten bei alltäglichen Situationen, wie Harn- und Kotabsatz und das Fressverhalten, verändert sich häufig. Da Katzen eigenständiger und meist weniger trainiert sind, wird seltener erkannt, wenn sie Probleme damit haben, die alltäglichen Herausforderungen zu meistern. Doch auch hier kann durch ein Beobachten der Toilettengänge, des Fressverhaltens und der Orientierungsfähigkeit in der gewohnten Umgebung ein kognitives Defizit identifiziert werden.

Laut Crowell-Davis (2008) wäre es am besten, das Verhalten bereits mit sechs oder sieben Jahren zu beurteilen, um später einen Vergleichswert zu haben. Beispielsweise kann Aggression eine Folge von CDS sein. Wenn jedoch schon lange aggressive Verhaltensauffälligkeiten bestehen, sind diese nicht durch die CDS hervorgerufen. Bei Katzen ist es besonders wichtig, den BesitzerInnen bei geriatrischen Checks CDS spezifische Fragen zu stellen, bzw. einen Fragebogen ausfüllen zu lassen, da diese so auch eher auf die Veränderungen aufmerksam werden. Fragebögen sind laut fünf der acht Übersichtsarbeiten hilfreich bei der Diagnose von CDS.

Landsberg (2005) und Dewey et al. (2019) nannten kognitive Tests als nützliches Tool zur Diagnose von CDS. Außerdem kann ein MRT nützlich sein. Sichtbare Veränderungen bei Patienten mit CDS sind vor allem Gehirnatrophie, Vergrößerung der Ventrikel und eine verminderte Dicke der Adhesio interthalamica.

In der Übersichtsarbeit von Landsberg et al. (2010) wurde speziell auf die Katze eingegangen. Auch hier sollte auf den Symptomkomplex DISHA geachtet werden. Zusätzlich aber auch auf vermehrte Lautäußerung, verminderte Selbsthygiene, verminderten oder

vermehrten Appetit und eine ungewöhnliche Reaktion auf Stimuli. Hierbei kann entweder eine verminderte Reaktion auftreten, als auch vermehrte Angst oder Erregbarkeit auf sonst normale Stimuli.

Besteht der Verdacht einer CDS, müssen Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden. Für Verhaltensänderungen können zahlreiche internistische Erkrankungen verantwortlich sein, beispielsweise auch Schmerzen aller Art, endokrinologische Störungen wie die Hyperthyreose, neurologische Erkrankungen, Neoplasien, entzündliche Erkrankungen, Stress oder Hypertension.

Laut Gunn-Moore (2011) ist es sehr wichtig, dass TierärztInnen die BesitzerInnen auf die Krankheit aufmerksam machen und ihnen erklären, worauf sie achten müssen. Sie sollten Veränderungen festhalten und den TierärztInnen mitteilen. Oft fallen den BesitzerInnen Veränderungen bei Katzen kaum auf und wenn, werden sie als normale Alterserscheinung abgetan.

Haug (2013) machte darauf aufmerksam, dass CDS vermutlich stark unterdiagnostiziert ist. Unter den teilnehmenden Hunden des Fragebogens von Salvin et al. (2010) waren 1,5% zuvor mit CDS diagnostiziert, doch durch den Fragebogen wurde bei 14% der Studienpopulation eine CDS festgestellt.

6.2. Fragebögen

Bei der Diagnose des Kognitiven Dysfunktionssyndroms (CDS) werden den BesitzerInnen Fragebögen vorgelegt, durch die die kognitiven Beeinträchtigungen der Hunde evaluiert werden sollen.

In Tabelle 12: Fragebogen von Rofina et al. (2006) ist der Fragebogen von Rofina et al. (2006) zu sehen. Dieser wurde anhand von 30 Hunden, im Alter zwischen ein und 19 Jahren, entwickelt. Systemische Krankheiten und Verhaltensprobleme wurden im Vorfeld ausgeschlossen, da diese das Ergebnis verfälschen könnten. Die Ergebnisse wurden nach der Euthanasie mit den typischen Veränderungen im Gehirn, wie Amyloid Ablagerungen, Atrophie des Cortex und oxidativen Schädigungen verglichen. Die Ergebnisse des Fragebogens reichen von zehn bis 41 Punkten. Je schwerer die mit CDS verbundenen Symptome, desto höher wird das Ergebnis ausfallen. Es wurde kein Schwellwert angegeben, ab dem man von kognitiver

Dysfunktion sprechen kann. Erst in der Studie von Fast et al. (2013) wurden für diesen Fragebogen drei Gruppen erstellt: Hunde mit zehn Punkten haben kein Anzeichen von CDS, Hunde mit elf bis 15 Punkten befinden sich im Grenzbereich und Hunde über 15 Punkten fallen in die CDS Gruppe.

Tabelle 12: Fragebogen von Rofina et al. (2006)

Behavioral category		Score
Appetite	Normal	1
	Decreased	2
	Increased with diarrhea	3
	Increased without diarrhea	4
Drinking	Normal	1
	Polydipsia	3
Active incontinence	Not incontinent	1
	Urinating indoors	2
	Urinating and defecating in the house	4
Day/night rhythm	Normal	1
	Sleeping increased	2
	Sleeps at day, restless at night	3
Aimless behavior	No aimless behavior	1
	Star gazing	2
	Stereotyped walking	3
	Circling	4
Activity/interaction	Normal	1
	Decreased	2
	No contact with the environment/owner	4
Loss of perception	No loss of perception	1
	Collides into furniture	2
	Tries to pass through narrow spaces	5
	Tries to pass through the wrong side of the door	5
Disorientation	No disorientation	1
	On new walks	2
	On daily walks	4
	At home	5
Memory	Normal	1
	No recognition of acquaintances	2
	No recognition of the owner after a holiday	4
	No recognition of the owner at a daily basis	5
Personality changes	No changes	1
	Aggressive towards other pets and/or children	3
	Aggressive towards the owner	4

In der Studie von Salvin et al. (2011) wurden zur Entwicklung der Canine Cognitive Dysfunction Rating Scale (CCDR) 957 Hunde über acht Jahren über einen Online-Fragebogen untersucht. Diese wurden nicht klinisch untersucht und es fanden auch keine pathologischen Untersuchungen statt.

Der Fragebogen (Tabelle 13) hat 13 Fragen. Es können 13 bis 80 Punkte erreicht werden. 13 bis 39 Punkte bedeuten keine Anzeichen von CDS, 40 bis 49 Punkte bedeuten laut Autoren ein erhöhtes Risiko, CDS zu entwickeln und bei 50 bis 80 Punkten ist eine Diagnose der CDS indiziert.

Tabelle 13: „Canine cognitive dysfunction rating scale“ mit Beispielwerten eines Hundes über dem Schwellwert von 50

	1	2	3	4	5	Score
Behavioral item	Never	Once a month	Once a week	Once a day	> Once a day	
How often does your dog pace up and down, walk in circles and/or wander with no direction or purpose?				x		4
How often does your dog stare blankly at the walls or floor?			x			3
How often does your dog get stuck behind objects and is unable to get around?	x					1
How often does your dog fail to recognize familiar people or pets?				x		4
How often does your dog walk into walls or doors?		x				2
How often does your dog walk away while, or avoid, being patted?			x			3
	Never	1-30% of times	31-60% of times	61-99% of times	Always	
How often does your dog have difficulty finding dropped food on the floor?				x		4
	Much less	Slightly less	The same	Slightly more	Much more	
Compared with 6 months ago, does your dog now pace up and down, walk in circles and/or wander with no direction or purpose?					x	5
Compared with 6 months ago, does your dog now stare blankly at the walls or floor?			x			3
Compared with 6 months ago, does your dog urinate or defecate in an area it has previously kept clean?				x		4
Compared with 6 months ago, does your dog have difficulty finding food dropped on the floor?				x		x2 8
Compared with 6 months ago, does your dog fail to recognize familiar people?					x	x3 15
	Much more	Slightly more	The same	Slightly less	Much less	
Compared with 6 months ago, is the amount of time your dog spends active?				x		4
	Total					60

In der Studie von Schütt et al. (2015) wurden zwei Fragebögen verglichen. BesitzerInnen von 50 Hunden füllten dabei den in der Studie von Rofina et al. (2006) entwickelten Fragebogen und die „Cognitive Dysfunction Rating Scale“ (CCDR) von Salvin et al. 2011 aus. Anschließend wurden die Ergebnisse verglichen. Diese sind in Abbildung 8 zu sehen.

Distribution of dogs within each cognitive group based on both the Rofina score and the canine cognitive dysfunction rating scale score

Cognitive groups	Rofina questionnaire		Salvin questionnaire	
	No. of dogs	Frequency distribution (percentages)	No. of dogs	Frequency distribution (percentages)
Non-CCD	18	36	21	42
At risk of developing CCD	22	44	17	36
CCD	10	20	12	22

CCD, canine cognitive dysfunction.

Abbildung 8: Einteilung der Hunde in kognitive Gruppen anhand der Ergebnisse der Fragebögen.

In der Studie von Osella et al. (2007) wurde der Fragebogen in Abbildung 9 genutzt, um die 102 an der Studie teilnehmenden Hunde auf Anzeichen von CDS zu untersuchen.

27 der 102 Hunde zeigten keine Anzeichen von CDS, 42 Hunde zeigten Veränderungen in einer Kategorie nach DISHA, 26 Hunde in zwei, fünf in drei und zwei Hunde in vier Kategorien.

Category	Description of the category	No. of items	Description of items
Disorientation (D)	Confusion, altered spatial orientation, failure in recognizing familiar people, surroundings and routines	9	Gets lost in familiar location outdoors; gets lost in familiar location indoors; decreased recognition of familiar people outdoors; decreased recognition of familiar people indoors; goes to wrong side of door; goes to wrong door in the house; restless, agitation, wandering in the house; gets stuck, Cannot navigate around or over obstacles; abnormal reaction to well known objects
Socio-environmental interaction (I)	Altered interaction with people or other dogs, late or no answer to learnt commands	13	Decreased interest in greetings; decreased interest in petting; decreased interest in play with the owners; decreased interest in play with toys; decreased interest in play with other dogs; decreased responsiveness to commands; decreased ability to perform tasks; in need of constant contact; increased irritability; increased aggressiveness toward other dogs outdoors; increased aggressiveness toward household dogs; increased aggressiveness shown by the other dogs
Sleep-wake cycles (S)	Increased daytime sleep, decreased and altered sleep at night	4	Restless at bedtime; switches between insomnia and hypersomnia; restless sleep, waking at nights, pacing and/or vocalizing, without any need to go outside; increased daytime sleep
House soiling (H)	Accidents indoors, loss of urination and/or defecation control with or without incontinence	6	Indoor elimination random sites or in view of owners; elimination in crate or sleeping area; decrease of signaling; indoor elimination on return after going outside; change of substrates for elimination; incontinence
Activity (A)	Decreased purpose activities and increased repetitive aimless activities	7	Decreased responsiveness to familiar stimuli; decreased exploration and activity, apathy; staring, fixation, snaps at air or objects; excessive licking owners, household objects; pacing, wandering, vocalization aimlessly; increased appetite; decreased appetite

The 39 items of the questionnaire were grouped in five categories: disorientation (9 items), socio-environmental interaction (13 items), sleep-wake cycles (4 items), house soiling (6 items) and general activity (7 items).

Abbildung 9: Fragebogen der Studie von Osella et al. (2007)

Krug et al. (2019) nutzten einen adaptierten Fragebogen aus dem von Osella et al. (2007) und der CCDR (Abbildung 10). Von 178 Hunden zwischen sieben und 19 Jahren hatten 40 mehr als 50 Punkte und wurden somit in die CDS Gruppe eingeteilt.

Categories / Parameters		Replies		
		Ofentimes/Ever	Never/ Rarely	
		n (%)	n (%)	
Disorientation	Lose themselves in familiar places	Without	0 (0.0)	138 (100)
		With	12 (30)	28 (70)
	Stop at the opposite corner of the door when leaving	Without	2 (1.7)	118 (98.30)
		With	6 (16.7)	30 (83.30)
	Crash instead of deflecting obstacles	Without	12 (8.7)	126 (91.30)
		With	14 (35.0)	25 (65)
Activity	Restless all the time	Without	42 (30.4)	96 (69.6)
		With	19 (47.5)	21 (52.5)
	Cry when left alone	Without	68 (49.3)	70 (50.7)
		With	28 (70)	12 (30.9)
	Barking more than usual	Without	23 (16.7)	115 (83.3)
		With	23 (57.5)	17 (4.2)
	Lack of appetite	Without	23 (16.7)	115 (83.3)
		With	23 (57.5)	17 (42.5)
	Change in water intake	Without	10 (7.2)	128 (92.8)
		With	10 (25.0)	30 (75.0)
	Wander endlessly without apparent purpose	Without	8 (5.8)	130 (94.2)
		With	17 (42.5)	23 (57.5)
	No longer respond when called	Without	24 (17.4)	114 (82.6)
		With	23 (57.5)	14 (42.5)
	Refuse to walk or play	Without	12 (8.7)	126 (91.3)
		With	19 (47.5)	21 (52.5)
	Stare into empty space	Without	22 (18.2)	99 (81.8)
		With	19 (52.8)	17 (47.2)
Sleep-wake Cycle	Restlessness during sleep	Without	23 (16.7)	115(83,3)
		With	17 (42.5)	23(57,5)
	Sleep more often during the day	Without	47 (34.1)	91(65,9)
		With	34 (85)	6(15)
Evacuation site	Evacuate or urinate in an inappropriate place	Without	22 (17.6)	103 (82.4)
		With	17 (47.2)	19 (52.8)
	Leaving home to evacuate/urinate, but still evacuates or urinates when back inside	Without	8 (5.8)	130 (94.2)
		With	18 (45)	22 (55)
Socio-environmental interaction	Demonstrate less interest in contact/caring	Without	9 (6,5)	129 (93,5)
		With	40 (35)	26 (65)
	Stop greeting when someone arrives	Without	9 (6.5)	129 (93.5)
		With	19 (47.5)	21.52 (52.5)
	Always seems angry	Without	8 (5.8)	130 (94.2)
		With	9 (22.5)	31 (77.5)
	Difficulty recognizing familiar people or animals	Without	6 (4.3)	132 (95.7)
		With	8 (20)	32 (80)
	Fighting or avoiding contact with other animals	Without	48 (34.8)	90 (65.2)
		With	22 (55)	18 (45)
	Need constant contact	Without	68 (49.3)	70 (50.7)
		With	25 (62.5)	15 (37.5)
Present changes in the care of own hygiene	Without	3 (2.2)	133 (97.8)	
	With	13 (32.5)	27 (67.5)	
Losing self-control in stressful situations	Without	31 (22.5)	107 (77.5)	
	With	21 (52.5)	19 (47.5)	

Abbildung 10: Fragebogen der Studie Krug et al. (2019)

Tabelle 14 zeigt die Aufteilung der Hunde mit und ohne CDS in bestimmten Parametern. Untersucht wurde dabei die Altersgruppe, das Geschlecht, ob der Hund ein Rassehund oder Mischling war, die Größeneinteilung in groß, mittel und klein, die Wohnsituation mit oder ohne Garten, Leben mit weiteren Tieren im Haushalt und ob der Hund vom Verhalten eher ruhig oder ängstlich bzw. aggressiv war.

Von den 92 Hunden unter neun Jahren wurden bei 13 (14,1%) CDS diagnostiziert, bei den 86 Hunden im Alter von zehn Jahren oder mehr waren es 27 (31,4%). Von den 51 weiblich intakten Hunden hatten neun (17,6%) CDS, bei den 61 weiblich kastrierten waren es 17 (27,9%), bei den 55 männlich intakten 17 (25,5%) und bei den elf männlich kastrierten Hunden zeigte keiner Anzeichen einer CDS. Weiterhin waren 28 (25,2%) der 111 Rassehunde und zwölf (17,9%) der 67 Mischlinge betroffen. Bei den 95 kleinen Hunden wurden bei 23 (24,2%) eine CDS diagnostiziert, bei den 53 mittelgroßen Hunden 13 (24,5%) und bei den 30 großen Hunden vier (13,3%). Zugang zu einem Garten hatten 139 der untersuchten Hunde, von diesen zeigten 31 (24,4%) eine CDS, bei den 39 ohne Zugang zu einem Garten waren es neun (23,1%). Bei 160 Hunden lebten weitere Tiere im Haushalt, 39 (24,4%) hatten Symptome einer CDS. Von den 18 Hunden ohne weitere Tiere im Haushalt war es nur einer (5,6%). 106 Hunde waren vom Wesen eher ruhig, von diesen hatten 18 (17%) eine CDS. 72 Hunde waren dagegen eher ängstlich oder aggressiv. Hier wurde bei 22 (30,6%) eine CDS festgestellt.

Bis auf das Alter wurden bei keinen dieser Parameter signifikante Unterschiede festgestellt.

Tabelle 14: Übersicht über die 178 Hunde mit und ohne CDS aus der Studie Krug et al. (2019)

Parameter		Hunde mit CDS	n (%)	Hunde ohne CDS	n (%)	gesamt
Alter	jünger als neun Jahre	13	14,1	79	85,9	92
	zehn Jahre oder älter	27	31,4	59	68,6	86
Geschlecht	weiblich intakt	9	17,6	42	82,4	51
	weiblich kastriert	17	27,9	44	72,1	61
	männlich intakt	14	25,5	41	74,5	55
	männlich kastriert	0	0	11	100	11
Rasse	Rassehund	28	25,2	83	74,8	111
	Mischling	12	17,9	55	81,1	67
Größe	klein	23	24,2	72	75,8	95
	mittel	13	24,5	40	75,5	53
	groß	4	13,3	26	86,7	30
Wohnsituation	mit Garten	31	22,3	108	77,7	139
	ohne Garten	9	23,1	30	76,9	39
weitere Tiere im Haushalt	ja	39	24,4	121	75,6	160
	nein	1	5,6	17	94,4	18
Verhalten	ruhig	18	17	88	83	106
	ängstlich oder aggressiv	22	30,6	50	69,4	72

In Abbildung 11 ist diese Aufteilung grafisch in einem Balkendiagramm dargestellt.

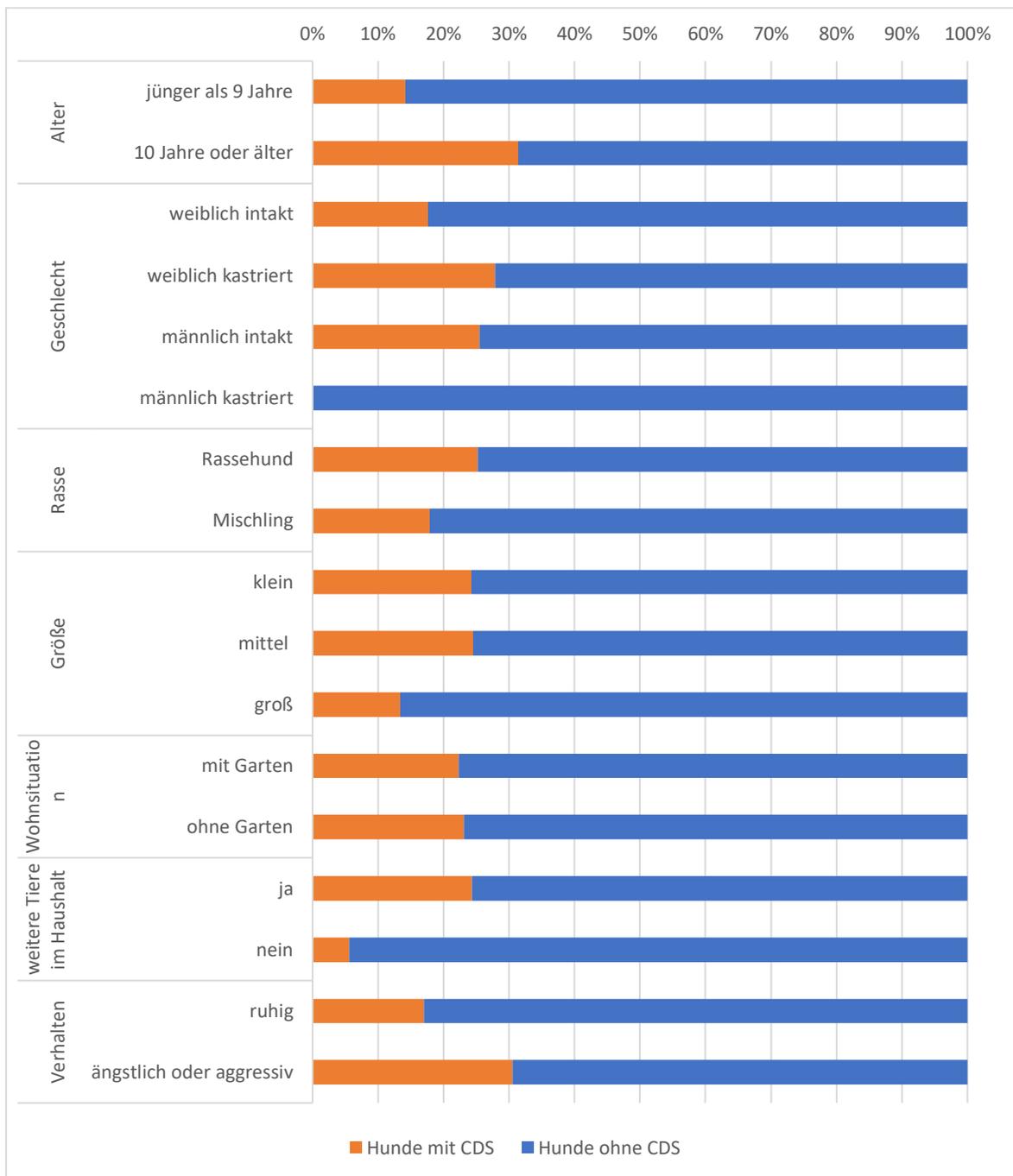


Abbildung 11: Übersicht über die 178 Hunde mit und ohne CDS aus der Studie Krug et al. (2019)

6.3. Kognitive Tests

Zusätzlich zu den Fragebögen erwiesen sich verschiedene kognitive Tests als hilfreich für die Diagnose des Kognitiven Dysfunktionssyndroms.

In der Studie von Nagasawa et al. (2012) wurde ein Test entwickelt, bei dem die Hunde mit ihren Haltern in eine Standby-Position gebracht und in 1,5m Entfernung drei abgedeckte Schüsseln mit 30cm Abstand zueinander platziert wurden. Hinter den Schüsseln befand sich eine Wand, hinter der der Experimentator stand, der die Deckel der Schüsseln bei richtigem Verhalten öffnen konnte. Der Versuchsaufbau ist in Abbildung 12 zu sehen.

Die 30 teilnehmenden Hunde wurden zunächst einem Gesundheitscheck unterzogen. Die BesitzerInnen mussten außerdem einen Fragebogen ausfüllen, um das Verhalten und Temperament der Hunde zu evaluieren und einen Rückschluss auf die Trainierbarkeit der Hunde ziehen zu können. Nach dem vorhergehenden Training, bei dem die Hunde lernten, dass es in den Schüsseln eine Belohnung gab, begann der eigentliche Test. Die Schüsseln wurden jedes Mal vor dem Hund in der Standby Position von rechts nach links gefüllt. Im ersten Durchlauf wählte der Experimentator eine beliebige Schüssel aus, die der Hund ansteuern musste. Bei den ersten drei Versuchen konnte der Hund so lange suchen, bis er die Richtige gefunden hat und der Deckel geöffnet wurde. Danach musste er die richtige Schüssel im ersten Anlauf aufsuchen. Wählte der Hund eine andere, wurde er zurück zur Standby Position gebracht und musste 20 Sekunden warten, bis er einen weiteren Versuch starten konnte. Wählten sie die richtige Schüssel, durften sie die Belohnung in der Schüssel fressen, bekamen ein verbales Lob vom Halter und von diesem eine weitere Belohnung zurück in der Standby Position.

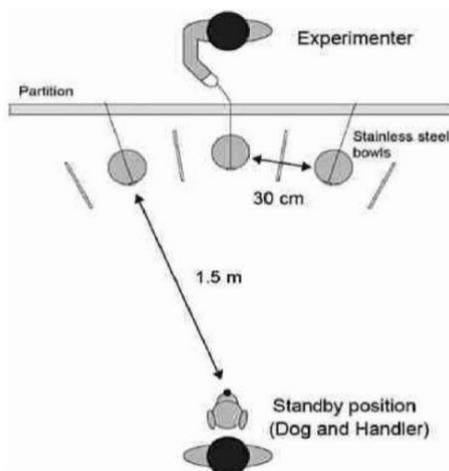


Abbildung 12: Versuchsaufbau Nagasawa et al. (2012)

Im zweiten Durchlauf war die richtige Schüssel die links von der richtigen Schüssel im letzten Durchlauf, bzw. wenn es vorher die linke Schüssel war, war es nun die rechte. Wieder durften die Hunde in den ersten drei Versuchen die richtige Schüssel suchen und mussten sie danach sofort ansteuern. Jeder Durchlauf endete, wenn der Hund vier aufeinander folgende Erfolge aufwies. Die Summe der Fehlversuche wurde dann als Index für die kognitive Fähigkeit der Hunde verwendet. Hunde mit kognitiven Defiziten hatten vor allem Probleme damit, dass die richtige Schüssel im zweiten Durchlauf eine andere war. Sie versuchten es immer wieder bei der Schüssel, bei der sie im ersten Durchlauf eine Belohnung erhalten hatten.

In der Studie von González-Martínez et al. (2013) wurde mit einer Futtersuche- und einer Problemlösungs-Aufgabe gearbeitet. Hierfür wurden bei 87 Hunden das Plasma-A β untersucht und der kognitive Status mittels Fragebogen ermittelt. So wurden die Hunde eingeteilt 19 jüngere Hunde (YM), 31 Hunde über neun Jahre ohne kognitive Defizite (CU) und 37 Hunde mit kognitiven Defiziten (CI). 20 davon hatten milde (mCI) und 17 schwere kognitive Defizite (sCI).

Bei der Futtersuche mussten die Hunde in der Mitte eines Raumes an einer Leine sitzen. Die testende Person stand ca. 60cm vor dem jeweiligen Hund und zeigte ihm Schinkenwürfel. Dann ging er Rückwärts und schüttelte dabei die Hand, die das Futter enthielt. Anschließend legte sie es in eine Ecke des Raums und zeigte darauf. Nun musste der Hund für 15 Sekunden den Raum verlassen und wurde dann wieder in die Mitte des Raumes gebracht. Wo er nun ohne Kontakt zu BesitzerIn oder testende Person im Raum umher gehen konnte. Das Verhalten des Hundes wurde beobachtet und bewertet. Ging der Hund direkt zu dem Futter, bekam er einen Punkt. Suchte er nach dem Futter und fand es innerhalb von einer Minute, bekam er zwei Punkte. Brauchte er dafür länger als eine Minute bekam er drei Punkte und wenn ein Hund keine Anstalten machte, nach dem Futter zu suchen bekam er vier Punkte. Die Gesamtpunktzahl ergab sich aus der Summe von drei Versuchen mit einer Maximalpunktzahl von zwölf Punkten.

Bei dem ersten Versuch suchten alle jungen Hunde nach dem Futter, wohingegen 23% der CU und 49% der CI-Hunde keine Anstalten machten, nach dem Futter zu suchen. Nur 44% der Hunde mit kognitiven Defiziten fand das Futter. Bei den YM Hunden liefen 84% direkt zu der richtigen Ecke und alle bis auf einen (95%) fanden es.

Die CU und CI Gruppen schnitten in diesem Test nicht so gut ab wie die YM Gruppe. Dieser Unterschied spiegelte sich in der Gesamtpunktzahl wider, der in der CU- ($4,29 \pm 4,25$) und der CI ($6,61 \pm 5,01$) -Gruppe signifikant höher war als in der YM-Gruppe ($1,32 \pm 0,95$; $P < 0,0001$). Im Allgemeinen zeigte die CI-Gruppe eine schlechtere Leistung als die CU-Gruppe. Signifikante Unterschiede wurden jedoch nur zwischen der sCI und der CU-Gruppe gefunden ($P < 0,05$), während es keine signifikanten Unterschiede zwischen den CU und den mCI Gruppen gab.

Bei der Problemlösungs-Aufgabe wurde den Hunden Schinkenwürfel gezeigt. Sie durften auch an der Hand schnüffeln und lecken. Dann wurde das Futter auf den Boden gelegt und mit einer transparenten Plastik Box überdeckt. Nun hatten die Hunde zwei Minuten Zeit, um die Box zu entfernen und an das Futter zu gelangen. Die BesitzerInnen wurden gebeten, ihren Hund dabei anzufeuern und auf die Box zu zeigen. Der Test wurde pro Hund nur einmal durchgeführt und das Verhalten beurteilt. Schaffte es ein Hund in unter zwei Minuten an das Futter zu kommen, bekam er einen Punkt. Wenn er es versuchte, aber nicht innerhalb der zwei Minuten erfolgreich war, bekam er zwei Punkte. Schnüffelte er an der Box, versuchte aber nicht diese wegzubekommen, bekam er drei Punkte und wenn er gar nicht erst versuchte an das Futter zu kommen vier Punkte.

Alle jungen und mittelalten Hunde versuchten an das Futter zu kommen und 89% schafften es auch innerhalb der zwei Minuten. Von den älteren Hunden ohne kognitive Defizite schafften es 52% und von den Hunden mit kognitiven Defiziten 35%. Bei dieser Aufgabe konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen in Bezug auf den Schweregrad des CDS gefunden werden.

6.4. MRT / CT

Wie bereits im Kapitel Pathologie beschrieben, beschäftigte sich die Studie von Noh et al. (2017) mit der Größe der AI als Indikator für Gehirn Atrophie bei Hunden mit und ohne CDS. Dabei wurde die Dicke der AI im Verhältnis zur Gehirnhöhe und der Höhe des lateralen Ventrikels gemessen (Abbildung 3). In den Hunden mit CDS waren diese Parameter signifikant kleiner als in den Gruppen der Hunde ohne kognitive Auffälligkeiten. Die Ventrikel bei Hunden mit CDS waren erweitert. In dieser Studie wurde aufgrund der kürzeren Anästhesie-Dauer und geringeren Kosten hauptsächlich mit einem CT gearbeitet.

7. Therapie

7.1. Übersichtsarbeiten

Zehn Übersichtsarbeiten beschäftigten sich mit der Therapie der kognitiven Dysfunktion. Tabelle 15 ist zu entnehmen, welche Therapiemöglichkeiten die jeweiligen Übersichtsarbeiten anführten.

Tabelle 15: Übersicht über die in den Übersichtsarbeiten angesprochenen Therapeutika

	Cory (2013)	Dewey et al. (2019)	Crowell- Davis (2008)	Cotman et al. (2002)	Gunn- Moore et al. (2011)	Haug (2013)	Head (2013)	Laflamme et al. (2014)	Landsberg et al. (2005 - 2012)	Prpar et al. (2019)
Selegilin (L-Deprenyl)	x	x	x		x	x			x	x
Levetiracetam		x				x				
Antiphlogistika		x			x				x	
Apoaequorin		x								
Antidepressiva anxiolytische Medikamente					x				x	x
Propentofylline	x				x	x			x	x
Gabaerge Medikamente		x							x	x
Nicergolin					x				x	x
Statine							x			x
Memantidin	x					x			x	x
Antioxidantien	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Omega-3-Fettsäuren	x	x			x	x		x	x	x
MCTS (mittelkettige Triglyceride)		x							x	
sekundäre Pflanzenstoffe (Kurkumin, Resveratrol, Grüntee Catechine)		x							x	
S-Adenosylmethionin		x			x	x		x	x	x
Phosphatidylserin		x				x			x	
Mitochondrale Kofaktoren (L-Carnitin, DL-Liponsäure)				x	x		x	x	x	
kognitive Bereicherung	x	x	x		x		x		x	x
Anpassung des Umfeldes	x		x		x		x	x	x	x
Naturmedizin		x							x	
Akupunktur		x								

Cory (2013) beschrieb, dass aufgrund der Komplexität und Individualität der Erkrankung die Behandlungsmöglichkeiten unterschiedliche Erfolge erzielen. Die physiologischen Wirkungen auf die Neuroanatomie sind bei den pharmakologischen Wirkstoffen wissenschaftlich belegt, dennoch können sie klinisch oft eine begrenzte Wirkung haben. Nutrazeutika hingegen haben

einen begrenzten wissenschaftlichen Hintergrund, dennoch zeigten sich klinisch Verbesserungen. Um die Durchblutung im Gehirn zu fördern, kann Propentofyllin angewendet werden. Es steigert die zerebrale Sauerstoffversorgung, hemmt die Bildung von Mikrothromben und soll das Sozialverhalten der Hunde verbessern, indem es Mattheit und Lethargie reduziert. Anxiolytische Mittel wie Diazepam und Fluoxetin werden verwendet, um Stress und Depressionen zu reduzieren und somit auch das Sozialverhalten zu verbessern. Die Anwendung von Diazepam kann allerdings aufgrund seines Potentials für weitere kognitive Beeinträchtigungen eingeschränkt sein. Erfolge bei der Behandlung von CDS wurden auch mit Selegilin erzielt, einem Monoaminoxidase-B-Hemmer. Es soll die Übertragung von Dopamin und Katecholamin verstärken und kann auch antioxidative Eigenschaften haben. Bei der Ernährung spielt der Zusatz an Antioxidantien eine wichtige Rolle. Hier kann beispielsweise Aktivait® von Vetplus verwendet werden, eine Kombination aus antioxidativen Inhaltsstoffen, darunter Vitamin E und C, L-Carnitin, Alpha-Liponsäure und Omega-3-Fettsäuren. Es zielt darauf ab, Gehirnkomponten zu stärken, Signal- und Stoffwechselfaktoren zu verbessern und Schäden durch freie Radikale zu reduzieren. Auch Senilife® von Ceva Animal Health bietet eine Reihe von Antioxidantien und Aminosäuren, Phosphatidylserin, Pyridoxin, D-alpha-Tocopherol und Ginko biloba. Er soll das Gedächtnis und die Lernfähigkeit der Hunde verbessern.

Dewey et al. (2019) führte mehrere Ansätze für die Behandlung von CDS auf: Ernährung, Medikamente und Nutrazeutika, kognitive Bereicherung, chinesische Kräuterkunde und Akupunktur. Die Ernährung hat sowohl beim Alzheimer des Menschen als auch bei CDS bei Hunden und Katzen einen Einfluss auf die Entwicklung und das Fortschreiten des kognitiven Verfalls. Beim Menschen wurden sowohl Lebensmittel identifiziert, die das Risiko von Alzheimer erhöhen können, als auch Lebensmittel, die das Risiko senken, oder bei der Therapie helfen können. Beim Hund geht man davon aus, dass diese ähnlich sind. Die Empfehlungen beim Menschen sind: ein hoher Anteil an pflanzlichen Lebensmitteln, Antioxidantien, Probiotika, Soja Bohnen, Omega 3 Fettsäuren, Vollkornprodukte, Gemüse, Nüsse, mit mittelkettigen Triglyceriden (MCT = medium chain triglycerides) angereicherte Lebensmittel und Fisch. Außerdem wird ein Zusatz an B Vitaminen, Vitamin C und E, Mitochondriale Kofaktoren, wie L-Carnitin und DL- α -Liponsäure und Carotinoide empfohlen. Verzichtet werden soll auf rotes Fleisch, Geflügel, raffiniertes Zucker, Fertiggerichte und fettreiche

Milchprodukte.

Vor allem Antioxidantien, Omega-3-Fettsäuren und MCTs werden auch beim Hund als Nutraceuticals eingesetzt. Außerdem kommen sekundäre Pflanzenstoffe, wie Kurkumin, Resveratrol und Grünteeextrakt zum Einsatz.

Als Medikament ist beim Hund Selegilin zugelassen, ein Monoaminoxidase-Hemmer. Dadurch wird die Konzentration von Katecholaminen erhöht. Außerdem schützt es vor freien Radikalen. Es soll die kognitiven Funktionen verbessern und das Voranschreiten der Erkrankung verlangsamen. Es gibt Hinweise darauf, dass das Antikonvulsivum Levetiracetam die kognitive Funktion wirksam verbessert und die Übererregbarkeit bei Alzheimer und Tiermodellen von Alzheimer verringert. Außerdem können Verhaltensänderungen bei Patienten mit CDS durch gabaerge Medikamente wie Gabapentin oder Pregabalin gelindert werden. Da im Gehirn von Hunden mit CDS entzündliche Veränderungen festgestellt wurden, wurde auch die Verwendung von entzündungshemmenden Medikamenten wie beispielsweise Carprofen vorgeschlagen. S-Adenosylmethionin (SAM) hat sich bei der Verbesserung der klinischen Anzeichen eines geistigen Verfalls bei Hunden mit CDS als wirksam erwiesen. Apoaequorin schützt experimentell vor dem ischämischen neuronalen Zelltod und hat sich bei der Verbesserung der Kognition bei älteren Hunden und Menschen als wirksam erwiesen.

Zur kognitiven Bereicherung zählen laut den Autoren regelmäßige Bewegung, soziale Interaktionen und die Einführung neuer Spielzeuge. Dies verbessert nachhaltig die kognitive Funktion bei Hunden mit CDS und verhindert oder verzögert kognitiven Rückgang im Alter. Für die positiven Auswirkungen verantwortlich sind eine verbesserte neuronale Plastizität mit Bildung neuer Synapsen und ein verminderter neuronaler Verlust im Hippocampus. Neben regelmäßigen Spaziergängen und neuen Spielzeugen können auch Tierrehabilitationseinrichtungen aufgesucht werden, die eine kognitive Bereicherung anbieten. In der chinesischen Kräuterkunde werden als Behandlung von Alzheimer und CDS Kräuter verwendet, die z.B. Antioxidativ wirken, eine A β -Produktion verhindern sollen, entzündungshemmend wirken, einen Schutz vor Glutamat-vermittelter Neurotoxizität bieten, oder den neuronalen Glukoseverbrauch verbessern. Dazu gehören beispielsweise Ginkgo biloba, Ginseng und Curcuma longa. Die Akupunktur bei Caniner CDS wurde noch nicht erforscht, es gibt allerdings in Nagetier-Modellen Hinweise auf eine positive Auswirkung bei der Behandlung von kognitiver Dysfunktion. Durch die Akupunktur sollen sich die Neuroplastizität

des Gehirns und die kognitiven Funktionen verbessern, indem sie für eine verbesserte neuronale Glukosenutzung, eine verminderte Akkumulation von A β im Gehirn, eine Erhöhte Produktion von neurothrophen Faktoren, eine Proliferation neuronaler Stammzellen und einen Schutz vor Synapsenverlust und dendritischer Atrophie im Hippocampus sorgt.

Die Dosierung von Selegilin ist laut Crowell-Davis (2008) 0,5mg/kg einmal täglich am Morgen. Diese sollte einen Monat verwendet werden, bevor entschieden wird, ob die Dosierung ausreicht. Die Dosis kann auf bis zu 1mg/kg erhöht werden. Selegilin sollte nicht in Kombination mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme Hemmern (SSRI) oder trizyklischen Antidepressiva (TCA) gegeben werden. Bei einem Wechsel zwischen diesen Medikamenten ist eine Auswaschphase erforderlich. Beim Wechsel von Selegilin auf ein TCA oder SSRI sind mindestens zwei Wochen ohne Medikamente erforderlich. Beim Wechsel von den meisten SSRIs und TCAs auf Selegilin sogar fünf Wochen. Da Selegilin auch anxiolytische Wirkungen hat und die Auswaschphase beim Wechsel von Selegilin auf SSRIs oder TCAs kürzer ist, empfiehlt es sich, bei Unsicherheit, ob es sich um eine CDS oder eine Angststörung handelt, mit Selegilin zu beginnen. Zusätzlich zur Medikation empfehlen die Autoren eine spezielle Diät, die reich an Antioxidantien ist und eine Anpassung der Umgebung und eine Verhaltensmodifikation. Bei Katzen, die beispielsweise vergessen wo das Katzenklo steht, kann es helfen, sie an einen Ort zu stellen, an dem sich die Katze häufig aufhält und sie öfter dorthin zu führen. Ein Hund, der seine Stubenreinheit durch CDS verliert, sollte öfter nach draußen geführt und gelobt werden, wenn er sein Geschäft draußen verrichtet. Bei Trainingsansätzen sollte der Fokus auf positiver Verstärkung anstatt Bestrafung liegen.

Gunn-Moore (2011) beschäftigte sich mit der CDS der Katze. Auch hier gehört zur Therapie eine Anreicherung der Ernährung unter anderem mit Antioxidantien, Omega3 Fettsäuren und L-Carnitin, das Schaffen einer sicheren Umgebung für die Katze, sowie eine medikamentöse Therapie. Zum Zeitpunkt der Übersichtsarbeit waren bei Katzen keine Medikamente für CDS zugelassen, ein „off label use“ mit Selegilin (0,25-1,0 mg/kg/d), Propentofylline (12,5mg/Katze/d) oder Nicergoline zeigte jedoch Erfolge variierender Ausmaße.

Cotman et al. (2002) beschrieb die positiven Effekte einer mit Antioxidantien angereicherten Diät auf die kognitiven Leistungen der Hunde mit CDS.

Haug (2013) machte deutlich, dass die Therapie von CDS, wie auch bei Alzheimer, eine limitierte Erfolgsaussicht hat. Es kann lediglich das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt

oder bestenfalls aufgehalten werden. Daher ist eine frühzeitige Diagnose wichtig. In der Praxis sollten die Patienten ab sieben Jahren daher auf Anzeichen von CDS mittels Fragebögen bei der jährlichen Gesundheitsuntersuchung gescreent werden. Außerdem empfiehlt die Autorin eine Supplementierung von Antioxidantien bei allen Patienten ab sieben Jahren. Ängste und Phobien sollten frühzeitig behandelt werden, da sich dies als sehr schwierig und frustrierend gestaltet, wenn die Patienten bereits unter CDS leiden. Anticholinerge Medikamente sollten bei Patienten mit CDS weitgehend vermieden werden, da diese die Manifestation von kognitiven Defiziten verschlimmern können. Ebenfalls müssen sich TierärztInnen der schweren Wechselwirkungen von Selegilin bewusst sein, wie beispielsweise bei Tramadol oder anderen Medikamenten, die die Monoamin Level erhöhen.

Head (2013) beschrieb neben den positiven Effekten von Antioxidantien, mitochondrialen Cofaktoren, Verhaltensanreicherung, körperlicher Bewegung, Anpassung der Umgebung, sozialer Bereicherung und kognitivem Training, die Wirkung von Statinen. Beim Menschen werden sie mit einem verringerten Alzheimer Risiko in Verbindung gebracht. Alternde Hunde, die mit humaner Dosis Atorvastatin behandelt wurden, zeigten sowohl Hinweise auf eine verbesserte als auch auf eine beeinträchtigte Kognition mit verringerten BACE Proteinspiegeln, erhöhter Häm-Oxygenase-1 und verringerter oxidativer Schädigung. Es wurden, im Gegensatz zu den Hypothesen durch Daten von transgenen Mäusen, keine Auswirkungen auf die A β Plaques festgestellt. Ein Impfstoff gegen A β -Plaques zeigte keine Verbesserung des Lernens und des Gedächtnisses, könnte aber das Fortschreiten der Erkrankung verzögern.

Laflamme et al. (2014) beschrieb, dass es zum Zeitpunkt der Studie nur wenige Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel mit nachgewiesener Sicherheit und Wirksamkeit bei Katzen mit CDS gab. Es gibt jedoch eine wachsende Liste von Nahrungsergänzungsmitteln, die von Vorteil sein können. Diese umfassen Antioxidantien, Omega 3 Fettsäuren, B Vitamine, L-Carnitin und S-Adenosylmethionin. Auch eine Anpassung der Umgebung ist von Vorteil, sollte jedoch bei Katzen mit bereits ausgeprägter CDS nur langsam und mit Bedacht vorgenommen werden, da betroffene Katzen meist nur schlecht mit Veränderungen klarkommen, sei es in der Ernährung, in der Umgebung, oder im Tagesablauf.

Landsberg veröffentlichte zwischen 2005 und 2012 fünf Übersichtsarbeiten zur kognitiven Dysfunktion und ihrer Therapie. In der Übersichtsarbeit Landsberg et al. (2012) sind alle Therapiemöglichkeiten aufgeführt, die auch in den Übersichtsarbeiten Landsberg (2005),

Landsberg und Araujo (2005), Landsberg (2006) und Landsberg et al. (2010) beschrieben sind. Die Autoren erstellten eine Tabelle mit möglichen Medikamenten zur Verhaltenstherapie bei CDS und deren Dosierung. Diese ist in Tabelle 16 zu sehen.

Tabelle 16: Medikamente und Dosierungen für die Verhaltenstherapie von alten Hunden mit Anzeichen von CDS (Landsberg et al. (2012))

	Dog	Cat
Selegiline (CDS)	0.5–1 mg/kg sid in am	0.5–1 mg/kg sid in am
Propentofylline (CDS)	2.5–5 mg/kg bid	¼ of a 50 mg tablet daily
Oxazepam ^a	0.2–1 mg/kg sid–bid	0.2–0.5 mg/kg sid–bid
Clonazepam ^a	0.1–1.0 mg/kg bid–tid	0.02–0.2 mg/kg sid–bid
Lorazepam ^a	0.025–0.2 mg/kg sid–tid	0.025–0.05 mg/kg sid–bid
Diphenhydramine ^a	2–4 mg/kg	1–4 mg/kg
Fluoxetine	1.0–2.0 mg/kg sid	0.5–1.5 mg/kg sid
Paroxetine	0.5–2 mg/kg	0.5–1.5 mg/kg
Sertraline	1–5 mg/kg sid or divided bid	0.5–1.5 mg/kg sid
Buspirone	0.5–2.0 mg/kg sid–tid	0.5–1 mg/kg bid
Trazodone	2–5 mg/kg (up to 8–10) prn–tid	Not determined
Phenobarbital	2.5–5 mg/kg bid	2.5 mg/kg bid
Memantine	0.3–1 mg/kg sid	Not determined
Gabapentin	10–30 mg/kg q 8–12 h	5–10 mg/kg q 12 h

Außerdem führten die Autoren eine Tabelle von Nahrungsergänzungsmittel-Mischungen, deren Inhaltsstoffe und Dosierungen bei Hunden und Katzen auf. Diese ist in Tabelle 17 zu sehen.

Tabelle 17: Inhaltsstoffe und Dosierungen natürlicher Therapeutika für alte Hunde (Landsberg et al. (2012))

	Ingredients	Dose
Senilife	Phosphatidylserine, <i>Ginkgo biloba</i> , vitamin B6 (pyridoxine), vitamin E, resveratrol	Dogs and cats (see label)
Activait	Phosphatidylserine, omega-3 fatty acids, vitamins E and C, L-carnitine, alpha-lipoic acid, coenzyme Q, selenium	Separate dog and cat products
Activait Cat	Note: no alpha-lipoic acid in feline version	See label
Novifit	S-Adenosyl-L-methionine-tosylate disulfate (SAME)	Dog: 10–20 mg/kg sid Cat: 100 mg sid
Neutricks	Apoaequorin	Dogs: 1 tablet per 18 kg
Prescription diet b/d Canine aging and alertness	Flavonoids and carotenoids from fruits and vegetables, vitamin E, vitamin C, beta-carotene, selenium, L-carnitine, alpha-lipoic acid, omega 3 fatty acids	Dogs
Purina One Vibrant Maturity 7+ Senior	Medium chain triglycerides (from coconut oil)	Dogs
Melatonin	Endogenous-based peptide	Dogs: 3–9 mg Cats: 1.5–6 mg
Anxitane	Suntheanine	Dogs: 2.5–5 mg/kg bid Cats: 25 mg bid
Harmonease	Magnolia and phellodendron	Dogs: up to 22 kg ½ tablet daily; >22 kg 1 tablet daily Cats: N/A
Zylkene	Alpha-casozepine	Dogs: 15–30 mg/kg/d Cats: 15 mg/kg/d
Pheromones	Adaptil collar, diffuser, or spray for dogs Feliway spray or diffuser for cats	As per label
Lavender	Aromatherapy for dogs	As per label

Weiterhin wurden die positiven Auswirkungen von kognitiver Bereicherung und Anpassungen des Umfelds aufgeführt. Dazu gehören beispielsweise spezielle Lernspielzeuge, Training, ausreichend Bewegung, ein Stress-reduziertes Umfeld und positive soziale Interaktionen. Um den Tag-Nacht-Rhythmus zu unterstützen ist es sinnvoll, in der Nacht den Raum zu verdunkeln und am Tag für ausreichend Lichteinfall zu sorgen und Outdoor-

Aktivitäten einzuplanen. Vor dem Schlafengehen kann eine letzte interaktive Spieleinheit für einen besseren Schlaf fördern.

7.2. Studien

Fünf Studien beschäftigten sich mit der Therapie von CDS.

Die Studie von Milgram et al. (2015) untersuchte die Wirksamkeit von Apoaequorin, einem Kalzium-puffernden Protein, in zwei Untersuchungen. In der ersten Untersuchung wurden 23 gesunde Beagle Hunde zwischen neun und 17 Jahren anhand ihrer Leistung bei kognitiven Tests in drei kognitiv äquivalente Gruppen aufgeteilt: eine Kontrollgruppe, eine Gruppe mit einer niedrigen Dosierung von 2,5mg und eine Gruppe mit einer hohen Dosierung von 5mg Apoaequorin. In der zweiten Untersuchung wurden 24 Beagle Hunde zwischen zehn und 15 Jahren untersucht. Auch diese wurden in drei kognitiv äquivalente Gruppen geteilt. Die Hunde in der ersten Gruppe wurden mit 5mg Apoaequorin behandelt, die zweite Gruppe mit 10mg und die dritte Gruppe mit 1mg/kg Selegilin (Anipryl). In beiden Untersuchungen wurden die Hunde für 32 Tage therapiert.

Zur kognitiven Bewertung wurden drei Tests verwendet:

1. Der von Milgram et al. (1994) beschriebene DNMP (variable-delay nonmatching-to-position task), bei der die Probanden das richtige Objekt verschieben müssen, um an die Belohnung zu kommen. Dabei wurde ihnen zuerst eine Position erlernt, nach einer Verzögerung von fünf, 55, oder 105 Sekunden, dürfen die Hunde nun nicht das Objekt wählen, das zuvor richtig war, sondern mussten sich für das Objekt an einem neuen Ort entscheiden. Dieses Verfahren dient zur Beurteilung des visuell-räumlichen Gedächtnisses.
2. Eine Diskriminierungsaufgabe. Hierbei wurden den Probanden zuerst zur Feststellung von Objektpräferenzen zwei Objekte präsentiert, zwischen denen sie in zehn Versuchen selbst wählen durften. Beide Objekte waren dabei mit einer Belohnung verbunden. Das am häufigsten gewählte Objekt wurde als Vorzugsobjekt bezeichnet. Im folgenden Versuch war nur das zuvor nicht bevorzugte Objekt mit einer Belohnung verbunden.
3. In der Aufmerksamkeitsaufgabe wurden dieselben Objekte verwendet. Das zuvor positive Objekt wurde auch hier mit einer Belohnung verbunden. Das negative Objekt

war als Ablenkung in dreifacher Ausführung vorhanden. Pro Tag absolvierten die Hunde eine Sitzung mit 16 Versuchen. Vier Versuche mit keinen Distraktoren, vier Versuche mit einem Distraktor, vier Versuche mit zwei Distraktoren und vier Versuche mit drei Distraktoren.

Die mit der geringen Dosis (2,5mg) von Apoeaquorin behandelten Probanden, zeigten eine signifikante Leistungssteigerung bei der Unterscheidungsaufgabe und der Aufmerksamkeitsaufgabe, unterschieden sich bei der DNMP nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Hier zeigte die Dosierung von 5mg den größten Nutzen.

Im Vergleich zu Selegilin in der zweiten Untersuchung zeigten die mit der hohen Dosis (10mg) von Apoeaquorin behandelten Hunde signifikant bessere Leistungen als die mit Selegilin behandelten Hunde.

Bosch et al. (2015) beschäftigte sich mit Amyloid- β -Immuntherapie.

Der fibrilläre A β -Impfstoff wurde mit 100 μ g A β 40 in Kombination mit dem KLH-konjugierten A β x-40-Peptid hergestellt. 23 Hunde wurden in die Studie aufgenommen, davon wurden zwölf Hunde als „nicht dement“ eingestuft, elf als Hunde mit CDS. Fünf der 23 Hunde wurden in der vorangehenden Studie von Bosch et al. (2013) immunisiert, in welcher sie sechs Injektionen über 51 Tage erhielten. Alle in dieser Studie behandelten Hunde zeigten durch die Immuntherapie eine schnelle kognitive Verbesserung ohne Nebenwirkungen. Anschließend wurden die Hunde euthanasiert und die Gehirne für die Untersuchung präpariert. Um Amyloid-Ablagerungen und immunoreaktive Astrozyten sichtbar zu machen, wurde eine Immunhistochemie mit spezifischen Antikörpern gegen A β Peptide, S100B und GFAP (glial fibrillary acidic protein - saures Gliafaserprotein) durchgeführt.

Die Amyloid-Ablagerungen bei immunisierten Hunden waren kleiner und kompakter als die der nicht immunisierten Hunden. Außerdem waren die diesen Ablagerungen zugehörigen Astrozyten dichter und weniger immunoreaktiv zu S100B. Keine Veränderungen hingegen zeigten sich bei Mikroglia Reaktionen.

In der Studie von Opii et al. (2008) wurde die Wirkung einer mit Antioxidantien angereicherten Diät und einem Programm zur Verhaltensanreicherung auf oxidative Schäden bei alten Hunden untersucht. Um die neurobiologischen Mechanismen zu identifizieren, die diesen Behandlungseffekten zugrunde liegen, wurden 23 Beagle-Hunde im Alter zwischen acht

und zwölf Jahren in vier Behandlungsgruppen aufgeteilt und 2,8 Jahre lang mit der jeweiligen Methode behandelt. Das Programm zur Verhaltensanreicherung bestand aus sozialer Bereicherung durch paarweise Unterbringung der Hunde, körperlicher Bereicherung durch zwei 20-minütige Spaziergänge pro Woche, Umweltbereicherung durch Bereitstellung von Spielzeug und kognitive Bereicherung, bestehend aus Diskriminierungsaufgaben und dem Erlernen von Größenkonzepten. In der ersten Gruppe wurden die Hunde mit einem Kontrollfutter gefüttert und keine Verhaltensanreicherung durchgeführt (CC). Die zweite Gruppe bekam Kontrollfutter und das Programm zur Verhaltensanreicherung (CE). Die dritte Gruppe wurde mit antioxidativem Futter gefüttert, bekamen jedoch keine Verhaltensanreicherung (CA). Mit der vierten Gruppe wurde das Programm zur Verhaltensanreicherung durchgeführt und sie bekamen ein mit Antioxidantien angereichertes Futter (EA). Anschließend wurden die Konzentrationen der Biomarker für oxidativen Stress analysiert. Es konnte bei allen Behandlungen im Vergleich zur Kontrolle eine Abnahme der Biomarker-Spiegel festgestellt werden. Die signifikantesten Effekte zeigten sich bei der kombinierten Behandlung (EA). Deshalb wurde zusätzlich eine vergleichende Proteomik-Studie durchgeführt, um spezifische Gehirnproteine zu identifizieren, die nach EA weniger oxidiert wurden. Die spezifischen Protein-Carbonyl-Spiegel von Glutamat-Dehydrogenase [NAD (P)], Glyceraldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase (GAPDH), α -enolase, Neurofilament-Triplett-L-Protein, Glutathion-S-Transferase (GST) und Fascin-Aktin-Bündelungsprotein waren im Gehirn von EA-behandelten Hunde im Vergleich zur Kontrolle signifikant reduziert. Außerdem gab es einen signifikanten Anstieg der Expression von Cu/Zn-Superoxid-Dismutase (SOD), Fructose-Bisphosphat-Aldolase C, Kreatinkinase, Glutamat-Dehydrogenase und Glyceraldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase. Die erhöhte Expression dieser Proteine und insbesondere von Cu/Zn SOD korrelierte mit einer verbesserten kognitiven Funktion. Darüber hinaus gab es eine signifikante Zunahme der enzymatischen Aktivitäten von GST und Gesamtsuperoxiddismutase (SOD) und einen signifikanten Anstieg der Proteinspiegel der Häm-Oxygenase (HO-1) bei mit EA behandelten Hunden im Vergleich zur Kontrolle. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die kombinierte Behandlung das Ausmaß der oxidativen Schäden reduziert und die antioxidativen Reservesysteme im alternden Hundehirn verbessert und zu Verbesserungen des Lernens und Gedächtnisses beitragen kann.

In der Studie von Pan et al. (2018) wurde der Einfluss einer therapeutischen Diät auf die Ausprägung der klinischen Symptome einer CDS untersucht. Hunde mit Anzeichen einer kognitiven Dysfunktion wurden hierfür in drei Diätgruppen eingeteilt: Die erste Gruppe bekam ein Kontrollfutter, die zweite eine Diät mit 6,5% MCT-Öl und eine Nährstoffmischung (BPB; Brain Protection Blend) mit einem erhöhten Gehalt an B-Vitaminen, Antioxidantien, Omega-3-Fettsäuren und Arginin. Die dritte Gruppe erhielt eine Diät mit 9% MCT-Öl und ebenfalls die Nährstoffmischung BPB. Die Zusammensetzungen der Diäten sind in Tabelle 18 zu sehen.

Tabelle 18: Zusammensetzung des Futters der drei Diätgruppen (Pan et al. (2018))

	Control	6.5% MCT diet	9% MCT diet
Crude Protein (%)	32.9	32.5	32.9
Crude Fat (%)	17.9	18.2	21.0
Moisture (%)	6.6	6.8	6.9
Crude Fiber (%)	1.70	1.57	1.27
Ash (%)	6.5	6.3	6.5
MCT (%)*	0	6.5	9
BPB INGREDIENTS			
DHA (%)	0	0.23	0.22
EPA (%)	0	0.30	0.29
Arginine (%)	1.78	1.79	1.93
Thiamine (B1, mg/kg)*	8.16	58.68	56.57
Riboflavin (B2, mg/kg)	5.60	26.5	28.3
Niacin (B3, mg/kg)*	86.99	225.76	220.78
Pantothenic acid (B5, mg/kg)	19.20	77.3	83.2
Pyridoxine (B6, mg/kg)	4.39	17.8	18.5
Folic acid (B9, mg/kg)	1.64	8.39	9.32
Cobalamine(B12, mg/kg)	0.076	0.175	0.156
Vitamin E (IU/kg)	52.6	552.08	490.44
Vitamin C (mg/kg)	9.65	151	143
Selenium (mg/kg)	0.704	0.681	0.806
Calculated ME** (KJ/g)	15.67	15.66	16.26
Main ingredients	Chicken, Rice, Corn Gluten Meal, Poultry By-Product Meal, Dried Egg, Wheat Flour. Medium Chain Triglyceride, Fish Meal, Soy Protein Isolate, Tallow Edible w/Vitamin E.		

*Based on formulation values. All other nutrients were the analytical values immediate after production. **Calculated based on the predictive equation for metabolizable energy (ME) in dog foods (40).

Das Futter wurde über einen Zeitraum von 90 Tagen gefüttert und die CDS-Zeichen jedes Hundes mittels eines Fragebogens an Tag 30 und Tag 90 neu bewertet. Der Maximal Score betrug 114. Die Scores der teilnehmenden Hunde lagen zwischen sechs und 85. Von den 74 Hunden, die die Studie beendeten, hatten 41 Hunde einen Score unter 30, was auf eine leichtere

Dysfunktion hinweist. 33 Hunde hatten Werte über 30, was auf eine schwerere Dysfunktion hinweist. Die Effekte der Diäten auf die Symptome der CDS in den Kategorien Desorientierung, Veränderung in Sozialen Interaktionen, Angst, Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus, Training/Gedächtnis und Veränderungen in der Aktivität sind in Abbildung 1 bis 3 zu sehen.

Hunde, die mit der 6,5 % MCT-Diät gefüttert wurden, zeigten an Tag 90 in allen Kategorien eine signifikante Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. In fünf der sechs Kategorien wurden bereits am Tag 30 der Studie signifikante Verbesserungen beobachtet. 23 von 26 Hunden, die die Studie abgeschlossen hatten, waren Responder (Verbesserung oder keine weitere Progression), drei Hunde zeigten eine Verschlechterung.

Bei der 9 % MCT-Diät gab es teilweise Akzeptanz-Probleme. Aufgrund der höheren Dropout-Rate (sechs Hunde) konnte in den meisten Kategorien gegenüber dem Ausgangswert keine signifikante Verbesserung erreicht werden. Hunde, die das Futter ohne Probleme gefressen hatten und deren Besitzer angaben, das Futter auch nach der Studie weiter füttern zu wollen, zeigten jedoch signifikante Verbesserungen in ihren CDS Symptomen.

In der Kontrollgruppe zeigten die Hunde am Tag 90 eine signifikante Verbesserung in vier der sechs Kategorien. Die Kontrolldiät konnte jedoch keine signifikante Verbesserung in zwei der drei Kategorien von CDS-Symptomen im Zusammenhang mit der kognitiven Funktion des Gehirns (Orientierungsstörung und verändertes soziales Verhalten) erzielen. Die positiven Effekte der Kontrolldiät könnten laut den Autoren durch die zum Teil enthaltenen Zusätze, sowie durch einen Placebo-Effekt entstanden sein, da die BesitzerInnen nicht wussten, ob sie in der Kontrollgruppe waren oder nicht.

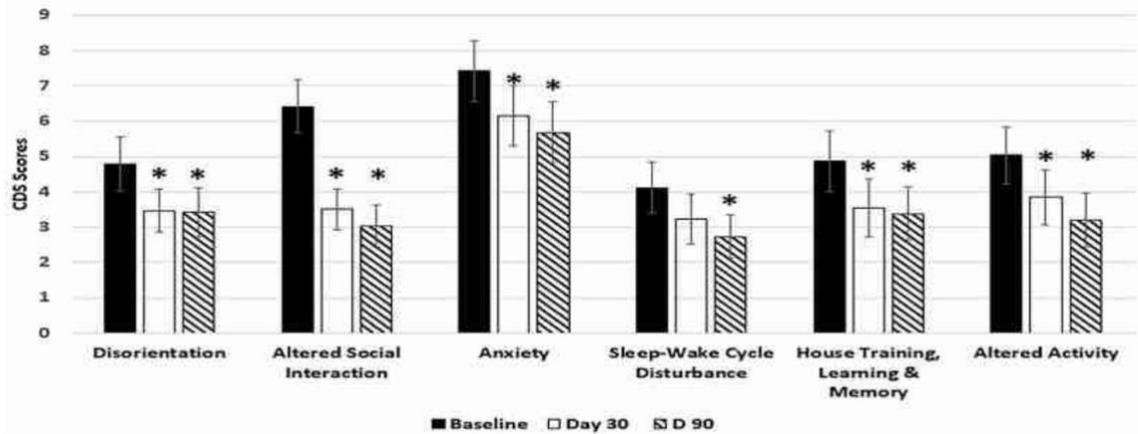


Abbildung 13: Effekte der 6,5% MCT Diät auf CDS-Symptome nach 30 und nach 90 Tagen der Diät (Pan et al. (2018))

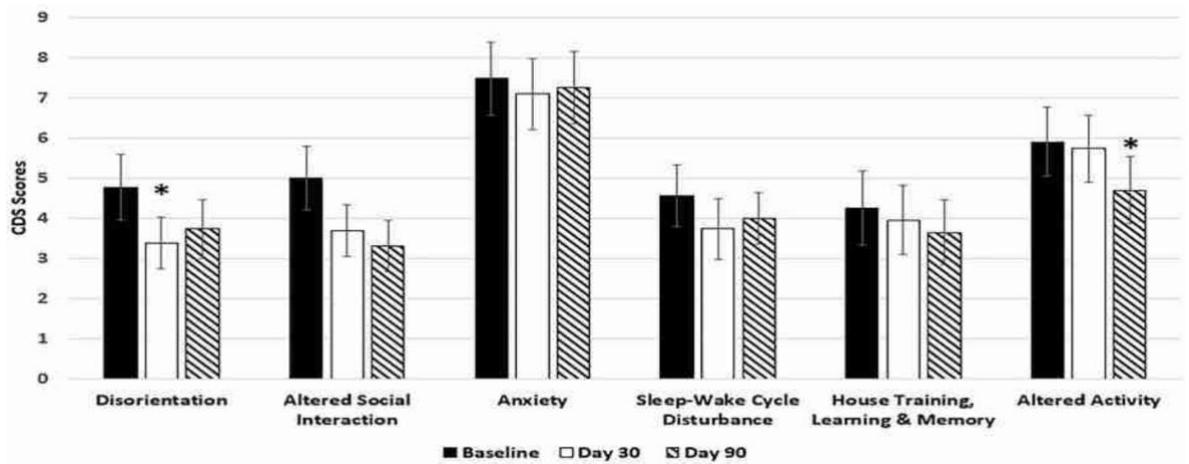


Abbildung 14: Effekte der 9% MCT Diät auf CDS-Symptome nach 30 und nach 90 Tagen der Diät (Pan et al. (2018))

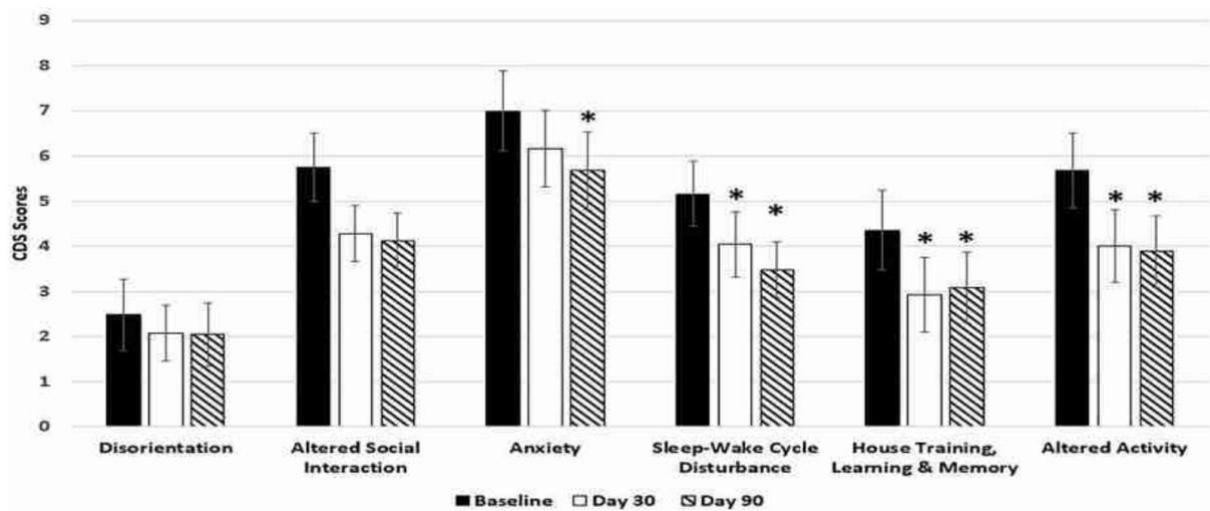


Abbildung 15: Effekte der Kontroll-Diät auf CDS-Symptome nach 30 und nach 90 Tagen der Diät (Pan et al. (2018))

8. Diskussion

Diese Arbeit gibt einen Überblick über die aktuelle Literatur zur Pathologie, Symptomatik, Diagnostik und Therapie der kognitiven Dysfunktion bei Hunden und Katzen. Das kognitive Dysfunktion-Syndrom (CDS) ist eine neurodegenerative Erkrankung mit ähnlicher Pathologie und Symptomatik zur Alzheimer Krankheit (AD) beim Menschen.

Fünf Studien behandelten die für CDS und AD typischen Amyloid β -Ablagerungen. Die Studie Pugliese et al. (2007) untersuchte das Kleinhirn, wo keine Ablagerungen zu finden waren, die Studie von Gonzales-Martinez (2011) untersuchte das Blut. Die Studien Yu et al. (2011), Ozawa et al. (2016) und Cummings et al. (1996) untersuchten das Großhirn. Zwar wurden in diesen drei Studien Amyloid β -Ablagerungen im Gehirn betroffener Hunde gefunden, allerdings sind sie sich in Bezug auf die Signifikanz der A β -Ablagerungen in Verbindung zur CDS Erkrankung nicht einig. In der Studie Yu et al. (2011) (16 Hunde) wurde eine Signifikanz festgestellt, bei Ozawa et al. (2016) (37 Hunde) jedoch nicht. In der Studie von Cummings et al. (1996) (20 Hunde) waren die Ablagerungen signifikant zu Defiziten in bestimmten kognitiven Tests, es wurde aber keine vollständige CDS Diagnostik durchgeführt. Die Unterschiede könnten mit der Stichprobengröße zusammenhängen. Diese waren mit 37 Hunden bei Ozawa et al. (2016), 16 bei Yu et al. (2011) bzw. 20 bei Cummings et al. (1996) eher klein.

Wegen der sehr unterschiedlichen Ergebnisse der Studien kann die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen den Amyloid β -Ablagerungen und einer CDS Erkrankung besteht, nicht abschließend beantwortet werden.

Die Studie Yu et al. (2011) untersuchte zudem Ubiquitin und Tau-Proteine. Diese sind verglichen mit Alzheimer Patienten bei Hunden mit CDS deutlicher ausgeprägt. Möglicherweise ist somit bei Hunden Ubiquitin und Tau-Protein ein besserer Indikator für CDS als Amyloid β . Dieses war in der Studie ebenso signifikant, aber nicht so stark ausgeprägt wie beim Menschen. Da es sich jedoch nur um eine einzige Studie mit 16 Hunden handelt, bedarf es weiterer Untersuchungen, bevor eine klare Aussage gemacht werden kann.

Die Gehirnatrophie im Zusammenhang mit CDS wurde in zwei Studien untersucht. In beiden Studien war die Adhesio interthalamica bei Hunden mit CDS kleiner als bei Hunden ohne kognitive Auffälligkeiten. Die Studie von Dewey et al. (2020) untersuchte gleichzeitig auch

Gehirne von Hunden mit Mikroblutungen und stellte fest, dass auch bei diesen Hunden die Adhesio interthalamica atrophiert ist. Dies ist daher als alleiniger Indikator für CDS ungeeignet.

Zum Thema oxidative Schädigung im Gehirn, Neprilepsin und Monoaminspiegel, sowie Muskarinrezeptoren gibt es jeweils nur eine Studie. (Badino et al. 2013, Canudas et al. 2014, Head et al. 2002) In diesen Bereichen bedarf es weiterer Studien, um die Zusammenhänge zur CDS abschließend zu klären.

Plasma-A β -Spiegel wurden beim Menschen als mutmaßliche Biomarker für Alzheimer untersucht. Laut der Studie von González-Martínez et al. (2011) könnte das auch bei der kognitiven Dysfunktion des Hundes der Fall sein, insbesondere zur Früherkennung scheinen diese geeignet zu sein.

Trotz aller Gemeinsamkeiten ist zu beachten, dass es auch Unterschiede zwischen CDS beim Hund und Alzheimer beim Menschen gibt. Die Ergebnisse der Studie von Yu et al. (2011) deuten darauf hin, dass bei Menschen die Amyloid β - Ablagerungen ausgeprägter sind, beim Hund dagegen Ubiquitin und Tau-Proteine. Senile Plaques werden bei der Alzheimer Erkrankung mit neuronalem Tod in Verbindung gebracht. Beim Hund scheinen diese laut der Studie von Ozawa et al. (2016) hierbei keine Rolle zu spielen. Als Grund hierfür vermuten die Autoren das unterschiedliche Verhältnis der Unterarten von Senilen Plaques.

Insgesamt sind die Unterschiede zwischen CDS und Alzheimer nur unzureichend erforscht, weitere Untersuchungen sind erforderlich.

Vier Studien ermittelten mittels verschiedener Fragebögen die Symptome von Hunden mit CDS. (Fast et al. 2013, Golini et al. 2009, Krug et al. 2019, Schütt, T. et al. 2015) Die Studien sind sich einig, dass die CDS Erkrankung mit Symptomen in den Bereichen Desorientierung, Verminderung sozialer Interaktionen, Störungen im Schlaf-Wach-Rhythmus, Verlust der Stubenreinheit und Änderungen in der Aktivität einhergeht. Allerdings sind die Häufigkeiten der verschiedenen Symptome in den einzelnen Studien sehr unterschiedlich. Dies kann daran liegen, dass sich die in den Studien verwendeten Fragebögen in ihrem Aufbau teilweise stark unterscheiden. Die Ergebnisse sind daher nur schwer vergleichbar. Außerdem ist die Stichprobengröße der in den Studien untersuchten Hunde mit der CDS Erkrankung sehr klein.

Auch bei Katzen treten in Verbindung mit CDS die DISHA Symptome auf. Zusätzlich zeigen sie im Gegensatz zu Hunden häufig eine vermehrte Lautäußerung und reduzierte Körperpflege. Auch eine Veränderung im Fressverhalten wird häufig beobachtet. Die Symptome werden bei

Katzen seltener wahrgenommen als beim Hund, da diese meist eigenständiger sind. Hunde interagieren mehr mit den Menschen, begleiten ihn im Alltag und führen Befehle aus. Daher bemerken die BesitzerInnen Verhaltensauffälligkeiten häufiger und wünschen eher eine medizinische Abklärung.

Vier Studien entwickelten einen Fragebogen für die Diagnostik von CDS. (Krug et al. 2019, Osella et al. 2007, Rofina et al. 2006, Salvin et al. 2011) Durch deren unterschiedlichen Aufbau, Formulierung der Fragen, Punktverteilung und Schwellenwert ist es schwierig, die Ergebnisse dieser Studien und derer Studien, die diese Fragebögen verwendeten, miteinander zu vergleichen. In der Studie von Schütt et al. (2015) wurden zwei dieser Fragebögen verglichen. Die Ergebnisse zwischen den Fragebögen stimmen signifikant überein bei erkrankten Hunden. Somit hatten Hunde mit einer hohen Gesamtpunktzahl in dem einen Fragebogen auch ähnlich hohe Punktzahl in dem anderen Fragebogen. Bei einer Gesamtpunktzahl, die noch keine CDS Erkrankung der Hunde bestätigt, jedoch auf ein vermehrtes Risiko für die Entwicklung einer CDS hindeutet, ist die Signifikanz geringer. Bei gesunden Hunden, also Hunde mit einer niedrigen Gesamtpunktzahl, sind die Ergebnisse nicht signifikant. Dies könnte daran liegen, dass BesitzerInnen schwere Symptome leichter erkennen und eine Erkennung von leichten Auffälligkeiten an der subjektiven Meinung der BesitzerIn liegt.

Zur Erkennung einer schweren CDS scheinen die beiden Fragebögen also gleich gut zu sein und können auch miteinander verglichen werden. Zur Erkennung von Hunden mit einem Risiko zur Entwicklung einer CDS ist laut den Autoren die „Canine Cognitive Rating Scale“ (CCDR) (Salvin et al. 2011) besser geeignet.

Eine einheitliche Diagnostik mit einem standardisierten Fragebogen wäre wünschenswert.

Unterstützend kann ein kognitiver Test sinnvoll sein. In zwei Studien wurde ein Test zur Diagnostik des CDS beschrieben. In der Studie von González-Martinez et al. 2013 wurde mit einer Futtersuche- und einer Problemlösungs-Aufgabe gearbeitet. In der Studie von Nagasawa et al. (2012) wurde ein Verhaltenstest entwickelt. Diese Tests können einen Hinweis auf das Nachlassen der kognitiven Fähigkeiten geben, jedoch ist eine Diagnose des CDS damit schwierig, da viele andere Faktoren wie Intelligenz und Glück bei der Lösung der Aufgaben eine Rolle spielen. Hierfür werden daher noch weitere Studien zur genauen Abgrenzung leichter kognitiver Defizite zu CDS benötigt.

Es gibt eine große Bandbreite an Medikamenten, die für die Therapie der kognitiven Dysfunktion zu helfen scheinen. Das einzige zugelassene und somit in den Übersichtsarbeiten meist genannte Medikament ist Selegilin. Es ist ein selektiver Inhibitor der Monoaminoxidase B und hemmt die Produktion von freien Radikalen. Selegilin wurde in sieben der zehn Übersichtsarbeiten erwähnt. Apoaequorin hingegen nur in einer. Dennoch zeigte sich in der Studie von Milgram et al. (2015) bei Hunden, die mit 10mg Apoaequorin behandelt wurden, ein signifikanter Leistungsunterschied in kognitiven Tests im Vergleich zu den mit Selegilin behandelten Hunden. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um zu validieren, welche Symptome verbessert werden könnten und ob Apoaequorin eine frühe Wirkung bei kognitivem Verfall haben könnte.

Antioxidantien wurden ebenfalls in fast allen Übersichtsarbeiten als wirkungsvoll beschrieben. Die Studie von Opii et al. (2008) bestätigte die positiven Effekte durch den Einsatz von Antioxidantien, insbesondere in Kombination mit einem Programm zur Verhaltensanreicherung, das soziale Kontakte, ausreichend Bewegung und Spielzeug, sowie kognitives Training miteinbezieht.

Auch die Studie von Pan et al. (2018) setzte unter anderem Antioxidantien in einer therapeutischen Diät ein. Diese bestand jedoch aus einer Mischung mit verschiedenen Nährstoffen und mittelkettigen Triglyceriden, weshalb die Wirksamkeit der Antioxidantien nicht verglichen werden kann. Auch ist es in dieser Studie schwer zu sagen, welcher der Zusätze die signifikante Verbesserung der CDS Symptome bewirkt hat.

Bei Katzen gibt es noch kein offiziell zugelassenes Medikament. Als off-label-use wird Selegilin in ähnlichen Dosierungen wie beim Hund verwendet. Zur Katze gibt es noch sehr wenig Literatur, weitere Studien, vor allem zur Diagnostik und Therapie wären wünschenswert.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen insgesamt, dass die kognitive Dysfunktion der Hunde zwar der Alzheimer Erkrankung sehr ähnlich ist, es jedoch auch einige Unterschiede gibt, die noch genauer erforscht werden müssen. In der Pathologie bedarf es einer genaueren Abgrenzung von physiologischen Alterserscheinungen und pathologischer Veränderungen des CDS. Die klinischen Anzeichen des CDS werden durch das zunehmend nahe Zusammenleben des Menschen mit seinem Haustier immer häufiger wahrgenommen, dennoch ist die Erkrankung noch weitgehend unterdiagnostiziert. Bevor die Diagnose CDS gestellt werden

kann, müssen andere medizinische Probleme, Angstzustände, Schmerzen oder ähnliches ausgeschlossen werden (Landsberg et al. 2012). Für die Diagnostik stehen verschiedene Fragebögen und kognitive Tests zur Verfügung. Ein einheitliches Diagnoseverfahren wäre wünschenswert. Die Therapie des CDS fokussiert sich hauptsächlich auf eine Linderung der Symptome und eine Verlangsamung des Verlaufs. Hierfür stehen mehrere Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Viele Therapeutika sind jedoch noch nicht ausreichend erforscht und nur ein Medikament ist bisher zugelassen. Bei Katzen gibt es noch kein offiziell zugelassenes Medikament. Es sollte daher noch weiter an der Thematik geforscht werden, um die Pathologie und Klinik besser zu verstehen und die Diagnose und Therapie der Erkrankung zu verbessern.

9. Zusammenfassung

Das Syndrom der kognitiven Dysfunktion (CDS) ist eine fortschreitende neurodegenerative Erkrankung bei älteren Hunden und Katzen, die sowohl in ihrer Pathologie, als auch in ihren klinischen Anzeichen Ähnlichkeiten mit der Alzheimer-Krankheit (AD) des Menschen aufweist.

Ziel der Diplomarbeit war es, die vorhandene Literatur zur kognitiven Dysfunktion bei Hunden und Katzen zu überprüfen.

Die Literaturrecherche erfolgte mithilfe der Standardleitlinien für systematische Literaturübersichten (Moher et al. 2009). Hierfür wurden die Datenbanken PubMed, Scopus und Ovid durchsucht. Es wurden 27 Studien und 16 Übersichtsarbeiten inkludiert.

Zehn Studien befassten sich mit der Pathologie des CDS. Die Ergebnisse zeigen, dass sich in den Gehirnen von alternden Hunden und Menschen Amyloid- β ($A\beta$), Tau-Proteine und Ubiquitin ansammeln (Yu et al. 2011). Außerdem sind auch oxidative Schäden und Gehirnatrophie zu beobachten (Head et al. 2002, Noh et al. 2017)

Acht Studien beschrieben die Klinik des CDS. Die Hauptsymptome sind Desorientierung, Verminderung sozialer Interaktionen, Störungen im Schlaf-Wach-Rhythmus, Verlust der Stubenreinheit und Veränderungen in der Aktivität. Diese werden mit dem Akronym DISHA beschrieben (Osella et al. 2007). Bei Katzen ist meist zusätzlich eine vermehrte Vokalisation zu beobachten (Černá et al. 2020).

Diese Hauptsymptome werden bei der Diagnostik in einem Fragebogen an die BesitzerInnen abgefragt, um den Grad der kognitiven Beeinträchtigung zu ermitteln (Salvin et al. 2011). Neun Studien beschäftigten sich mit der Diagnostik. 5 davon verwendeten Fragebögen. Zwei Studien beschrieben, dass auch kognitive Tests bei der Diagnostik hilfreich sein können (González-Martínez et al. 2013, Nagasawa et al. 2012). Da Fragebögen und kognitive Tests jedoch nur einen Hinweis auf den Grad der kognitiven Defizite geben können und die Ursachen der Verhaltensänderungen vielseitig sein können, handelt es sich bei der Diagnose der CDS um eine Ausschlussdiagnose. Ein Ausschluss von Differentialdiagnosen und ein Monitoring der für CDS typischen Verhaltensänderungen sind essentiell (Cory 2013).

Die Therapie der CDS wurde in fünf Studien untersucht. Sie ist, wie bei der AD, limitiert und konzentriert sich hauptsächlich auf die Linderung der Symptome. Der Monoaminoxidase-

Hemmer Selegilin kann die kognitiven Leistungen der Tiere stabilisieren. Propentofyllin wird eingesetzt, um die Durchblutung des Gehirns zu erhöhen. Apoaequorin kann eine kognitive Leistungssteigerung bewirken (Milgram et al. 2015). Auch eine möglichst frühzeitige Supplementierung von Antioxidantien und Omega 3 Fettsäuren, eine Anpassung des Umfeldes, sowie eine kognitive Bereicherung können hilfreich sein (Landsberg et al. 2012).

Abschließend kann festgehalten werden, dass sich die vorliegenden Studien in den Hauptmerkmalen der Erkrankung einig sind, es jedoch noch einige Unklarheiten gibt. So ist die Ursache der Erkrankung noch nicht ausreichend erforscht. In der Diagnostik gibt es zu viele verschiedene Fragebögen und kognitive Tests. Eine einheitliche Diagnostik wäre wünschenswert. In der Therapie gibt es bereits verschiedene vielversprechende Ansätze, jedoch müssen diese noch genauer untersucht und eine Zulassung weiterer Medikamente angestrebt werden. Die CDS bei der Katze ist nur unzureichend erforscht. Sowohl Pathologie, als auch Klinik, Diagnostik und Therapie sind hauptsächlich von den Untersuchungen an Hunden hergeleitet. Es bedarf speziell auf die Katze ausgelegte Studien, um eventuelle Unterschiede zu den Hunden zu erkennen und eine verbesserte Diagnose und Therapie gewährleisten zu können.

10. Extended Summary

A literature review of cognitive dysfunction in dogs and cats

The Cognitive Dysfunction Syndrom (CDS) is a progressive neurodegenerative disease in older dogs and cats, which shows similarities in its pathology as well as in its clinical signs with the Alzheimer's disease (AD) in humans. Due to an increased life expectancy and the fact that dogs and cats are increasingly seen as members of the family the disease has become an increased focus of interest in recent years. It can cause behavior changes and declines in mental function. Although there is no cure for CDS, the therapy can slow down its progress and reduce the symptoms.

The purpose of this review is to provide an overview of the existing literature of cognitive dysfunction in dogs and cats, focusing on pathology, symptoms, diagnosis and therapy.

Material and Methods

The literature search was performed using the standard guidelines for systematic literature reviews (Moher et al. 2009). The articles were collected using the online databases PubMed, Scopus and Ovid. After reading the full texts and excluding irrelevant articles, 27 studies and 16 reviews were included and classified into the topics of pathology, symptoms, diagnosis and treatment.

Results

Ten studies focused on the pathology of CDS. The results show that amyloid- β ($A\beta$), tau-proteins and ubiquitin accumulate in the brains of older dogs and humans (Yu et al. 2011). In addition, oxidative damage and brain atrophy can also be seen (Head et al. 2002, Noh et al. 2017)

Eight studies described the clinic of CDS. The main symptoms are disorientation, alterations in interactions with owners, other pets, and the environment, sleep-wake cycle disturbances, house soiling and changes in activity. These are described by the acronym DISHA (Osella et al. 2007). In cats, an increased vocalization is usually also observed (Černá et al. 2020). These main symptoms are asked in a questionnaire to owners during diagnosis to determine the degree of cognitive impairment (Salvin et al. 2011). Nine studies dealt with diagnostics. 5 of them used

questionnaires. Two studies described that cognitive tests can also be helpful in diagnosis (González-Martínez et al. 2013, Nagasawa et al. 2012). As questionnaires and cognitive tests can only indicate the degree of cognitive deficits and there are many possible root causes for changing behavior, an exclusion of differential diagnosis and a monitoring of behavioral changes typical for CDS are essential (Cory 2013).

Therapy for CDS has been investigated in five studies. It is limited, as in AD, and focuses mainly on symptom relief. The monoamine oxidase inhibitor Selegilin can stabilize the animals' cognitive performance. Propentofyllin is used to increase perfusion of the brain. Apoaequorin can improve the cognitive performance (Milgram et al. 2015). Supplementation of antioxidants and omega 3 fatty acids as early as possible, environmental adaptation, and cognitive enrichment may also be helpful (Landsberg et al. 2012).

Conclusion

In conclusion, the available studies agree on the main features of the disease, but there are still some uncertainties. For example, the cause of the disease has not yet been sufficiently researched. A more precise differentiation between physiological signs of aging and pathological changes of CDS is needed. The clinical signs of CDS are becoming more common due to the increasingly close relationship between humans and their pets, yet the disease is still largely underdiagnosed. Before the diagnosis of CDS can be made, other medical problems, anxiety, pain, or the like must be ruled out. A standardized diagnostic questionnaire and cognitive testing would be desirable. In therapy, there are already several promising approaches, but many therapeutic agents have not yet been sufficiently researched and only Selegilin has been approved by now. An approval of additional drugs must be sought. CDS in the cat is insufficiently investigated. Pathology, clinic, diagnosis and therapy are mainly based on studies in dogs. Studies specifically designed for the cat are needed to identify differences from the dogs and to ensure improved diagnosis and therapy.

11. Literaturverzeichnis

- Badino P, Odore R, Bergamasco L, Barbero R, Osella MC, D'Angelo A, Re G, Girardi C. 2013. Concentrations of platelet α 2-adrenoceptors, lymphocyte muscarinic receptors, and blood monoamines in dogs (*Canis familiaris*) affected by canine cognitive dysfunction syndrome. *Journal of Veterinary Behavior*, 8 (3): 146–153. DOI 10.1016/j.jveb.2012.06.006.
- Bosch MN, Gimeno-Bayón J, Rodríguez MJ, Pugliese M, Mahy N. 2013. Rapid improvement of canine cognitive dysfunction with immunotherapy designed for Alzheimer's disease. *Current Alzheimer research*, 10 (5): 482–493. DOI 10.2174/15672050113109990129.
- Canudas J, Insua D, Sarasa L, González-Martínez A, Suárez ML, Santamarina G, Pesini P, Sarasa M. 2014. Neprilysin is poorly expressed in the prefrontal cortex of aged dogs with cognitive dysfunction syndrome. *International journal of Alzheimer's disease*, 2014: 483281. DOI 10.1155/2014/483281.
- Černá P, Gardiner H, Sordo L, Tørnqvist-Johnsen C, Gunn-Moore DA. 2020. Potential Causes of Increased Vocalisation in Elderly Cats with Cognitive Dysfunction Syndrome as Assessed by Their Owners. *Animals : an open access journal from MDPI*, 10 (6). DOI 10.3390/ani10061092.
- Cory J. 2013. Identification and management of cognitive decline in companion animals and the comparisons with Alzheimer disease: A review. *Journal of Veterinary Behavior*, 8 (4): 291–301. DOI 10.1016/j.jveb.2012.08.001.
- Cotman CW, Head E, Muggenburg BA, ZICKER S, Milgram NW. 2002. Brain aging in the canine: a diet enriched in antioxidants reduces cognitive dysfunction. *Neurobiology of Aging*, 23 (5): 809–818. DOI 10.1016/s0197-4580(02)00073-8.
- Crowell-Davis SL. 2008. Cognitive dysfunction in senior pets. *Compendium (Yardley, PA)*, 30 (2): 106-8, 110. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18368692/>.
- Cummings BJ, Head E, Ruehl W, Milgram NW, Cotman CW. 1996. The canine as an animal model of human aging and dementia. *Neurobiology of Aging*, 17 (2): 259–268. DOI 10.1016/0197-4580(95)02060-8.
- Dewey CW, Davies ES, Xie H, Wakshlag JJ. 2019. Canine Cognitive Dysfunction: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 49 (3): 477–499. DOI 10.1016/j.cvsm.2019.01.013.
- Dewey CW, Rishniw M, Johnson PJ, Davies ES, Sackman JJ, O'Donnell M, Platt S, Robinson K. 2020. Interthalamic adhesion size in aging dogs with presumptive spontaneous brain microhemorrhages: a comparative retrospective MRI study of dogs with and without evidence of canine cognitive dysfunction. *PeerJ*, 8: e9012. DOI 10.7717/peerj.9012.
- Fast R, Schütt T, Toft N, Møller A, Berendt M. 2013. An observational study with long-term follow-up of canine cognitive dysfunction: clinical characteristics, survival, and risk factors. *Journal of veterinary internal medicine*, 27 (4): 822–829. DOI 10.1111/jvim.12109.
- Golini L, Colangeli R, Tranquillo V, Mariscoli M. 2009. Association between neurologic and cognitive dysfunction signs in a sample of aging dogs. *Journal of Veterinary Behavior*, 4 (1): 25–30. DOI 10.1016/j.jveb.2008.09.033.
- González-Martínez A, Rosado B, Pesini P, García-Belenguer S, Palacio J, Villegas A, Suárez M-L, Santamarina G, Sarasa M. 2013. Effect of age and severity of cognitive dysfunction on two simple

- tasks in pet dogs. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 198 (1): 176–181. DOI 10.1016/j.tvjl.2013.07.004.
- González-Martínez Á, Rosado B, Pesini P, Suárez M-L, Santamarina G, García-Belenguer S, Villegas A, Monleón I, Sarasa M. 2011. Plasma β -amyloid peptides in canine aging and cognitive dysfunction as a model of Alzheimer's disease. *Experimental gerontology*, 46 (7): 590–596. DOI 10.1016/j.exger.2011.02.013.
- Gunn-Moore DA. 2011. Cognitive dysfunction in cats: clinical assessment and management. *Topics in companion animal medicine*, 26 (1): 17–24. DOI 10.1053/j.tcam.2011.01.005.
- Haug LI. 2013. Canine and feline cognitive dysfunction. *Advances in Small Animal Medicine and Surgery*, 26 (11): 1–3. DOI 10.1016/j.asams.2013.10.001.
- Head E. 2013. A canine model of human aging and Alzheimer's disease. *Biochimica et biophysica acta*, 1832 (9): 1384–1389. DOI 10.1016/j.bbadis.2013.03.016.
- Head E, Liu J, Hagen TM, Muggenburg BA, Milgram NW, Ames BN, Cotman CW. 2002. Oxidative damage increases with age in a canine model of human brain aging. *Journal of neurochemistry*, 82 (2): 375–381. DOI 10.1046/j.1471-4159.2002.00969.x.
- Krug FDM, Tillmann MT, Piñeiro MBC, Capellas SdO, Costa AL, Bruhn FRP, Nobre MdO. 2019. Evaluation of cognitive dysfunction syndrome in dogs using an observational questionnaire. *Semina: Ciências Agrárias*, 40 (5Supl1): 2235. DOI 10.5433/1679-0359.2019v40n5Supl1p2235.
- Laflamme D, Gunn-Moore D. 2014. Nutrition of aging cats. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 44 (4): 761-74, vi. DOI 10.1016/j.cvsm.2014.03.001.
- Landsberg G. 2005. Therapeutic agents for the treatment of cognitive dysfunction syndrome in senior dogs. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 29 (3): 471–479. DOI 10.1016/j.pnpbp.2004.12.012.
- Landsberg G. 2006. Therapeutic options for cognitive decline in senior pets. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42 (6): 407–413. DOI 10.5326/0420407.
- Landsberg G, Araujo JA. 2005. Behavior problems in geriatric pets. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 35 (3): 675–698. DOI 10.1016/j.cvsm.2004.12.008.
- Landsberg GM, Denenberg S, Araujo JA. 2010. Cognitive dysfunction in cats: a syndrome we used to dismiss as 'old age'. *Journal of feline medicine and surgery*, 12 (11): 837–848. DOI 10.1016/j.jfms.2010.09.004.
- Landsberg GM, Nichol J, Araujo JA. 2012. Cognitive dysfunction syndrome: a disease of canine and feline brain aging. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 42 (4): 749-68, vii. DOI 10.1016/j.cvsm.2012.04.003.
- Milgram NW, Head E, Weiner E, Thomas E. 1994. Cognitive functions and aging in the dog: Acquisition of nonspatial visual tasks. *Behavioral Neuroscience*, 108 (1): 57–68. DOI 10.1037/0735-7044.108.1.57.
- Milgram NW, Landsberg G, Merrick D, Underwood MY. 2015. A novel mechanism for cognitive enhancement in aged dogs with the use of a calcium-buffering protein. *Journal of Veterinary Behavior*, 10 (3): 217–222. DOI 10.1016/j.jveb.2015.02.003.

- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62 (10): 1006–1012. DOI 10.1016/j.jclinepi.2009.06.005.
- Monti JM, Floresco S, Andrade R, Cools R, Roberts A, Cador M, Caillé S, Stinus L, Jackson A. 2010. Wisconsin General Test Apparatus. In: Stolerman IP, Hrsg. *Encyclopedia of Psychopharmacology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1370.
- Nagasawa M, Yatsuzuka A, Mogi K, Kikusui T. 2012. A new behavioral test for detecting decline of age-related cognitive ability in dogs. *Journal of Veterinary Behavior*, 7 (4): 220–224. DOI 10.1016/j.jveb.2011.09.002.
- Neus Bosch M, Pugliese M, Andrade C, Gimeno-Bayón J, Mahy N, Rodriguez MJ. 2015. Amyloid- β immunotherapy reduces amyloid plaques and astroglial reaction in aged domestic dogs. *Neurodegenerative diseases*, 15 (1): 24–37. DOI 10.1159/000368672.
- Noh D, Choi S, Choi H, Lee Y, Lee K. 2017. Evaluation of interthalamic adhesion size as an indicator of brain atrophy in dogs with and without cognitive dysfunction. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 58 (5): 581–587. DOI 10.1111/vru.12528.
- Opii WO, Joshi G, Head E, Milgram NW, Muggenburg BA, Klein JB, Pierce WM, Cotman CW, Butterfield DA. 2008. Proteomic identification of brain proteins in the canine model of human aging following a long-term treatment with antioxidants and a program of behavioral enrichment: relevance to Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 29 (1): 51–70. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.012.
- Osella MC, Re G, Odore R, Girardi C, Badino P, Barbero R, Bergamasco L. 2007. Canine cognitive dysfunction syndrome: Prevalence, clinical signs and treatment with a neuroprotective nutraceutical. *Applied Animal Behaviour Science*, 105 (4): 297–310. DOI 10.1016/j.applanim.2006.11.007.
- Ozawa M, Chambers JK, Uchida K, Nakayama H. 2016. The Relation between canine cognitive dysfunction and age-related brain lesions. *The Journal of veterinary medical science*, 78 (6): 997–1006. DOI 10.1292/jvms.15-0624.
- Ozawa M, Inoue M, Uchida K, Chambers JK, Takeuch Y, Nakayama H. 2019. Physical signs of canine cognitive dysfunction. *The Journal of veterinary medical science*, 81 (12): 1829–1834. DOI 10.1292/jvms.19-0458.
- Pan Y, Landsberg G, Mougeot I, Kelly S, Xu H, Bhatnagar S, Gardner CL, Milgram NW. 2018. Efficacy of a Therapeutic Diet on Dogs With Signs of Cognitive Dysfunction Syndrome (CDS): A Prospective Double Blinded Placebo Controlled Clinical Study. *Frontiers in nutrition*, 5: 127. DOI 10.3389/fnut.2018.00127.
- Pugliese M, Gangitano C, Ceccariglia S, Carrasco JL, Del Fà A, Rodríguez MJ, Michetti F, Mascort J, Mahy N. 2007. Canine cognitive dysfunction and the cerebellum: acetylcholinesterase reduction, neuronal and glial changes. *Brain research*, 1139: 85–94. DOI 10.1016/j.brainres.2006.12.090.
- Rofina JE, van Ederen AM, Toussaint MJM, Secrève M, van der Spek A, van der Meer I, van Eerdenburg FJCM, Gruys E. 2006. Cognitive disturbances in old dogs suffering from the canine counterpart of Alzheimer's disease. *Brain research*, 1069 (1): 216–226. DOI 10.1016/j.brainres.2005.11.021.

- Ruehl WW, Bruyette DS, DePaoli A, Cotman CW, Head E, Milgram NW, Cummings BJ. 1995. Chapter 22 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. In: Yu PM, Tipton KF, Boulton AA, Hrsg. *Progress in Brain Research : Current Neurochemical and Pharmacological Aspects of Biogenic Amines.* : Elsevier, 217–225.
- Salvin HE, McGreevy PD, Sachdev PS, Valenzuela MJ. 2010. Under diagnosis of canine cognitive dysfunction: a cross-sectional survey of older companion dogs. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 184 (3): 277–281. DOI 10.1016/j.tvjl.2009.11.007.
- Salvin HE, McGreevy PD, Sachdev PS, Valenzuela MJ. 2011. The canine cognitive dysfunction rating scale (CCDR): a data-driven and ecologically relevant assessment tool. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 188 (3): 331–336. DOI 10.1016/j.tvjl.2010.05.014.
- Schütt, Trine, Toft, Nils, Berendt, Mette. 2015. A comparison of 2 screening questionnaires for clinical assessment of canine cognitive dysfunction. *Journal of Veterinary Behavior*, 10 (6): 452–458. DOI 10.1016/j.jveb.2015.07.036.
- Schütt, T., Toft, N., Berendt, M. 2015. Cognitive Function, Progression of Age-related Behavioral Changes, Biomarkers, and Survival in Dogs More Than 8 Years Old. *Journal of veterinary internal medicine*, 29 (6): 1569–1577. DOI 10.1111/jvim.13633.
- Vite CH, Head E. 2014. Aging in the canine and feline brain. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 44 (6): 1113–1129. DOI 10.1016/j.cvsm.2014.07.008.
- Yu C-H, Song G-S, Yhee J-Y, Kim J-H, Im K-S, Nho W-G, Lee J-H, Sur J-H. 2011. Histopathological and immunohistochemical comparison of the brain of human patients with Alzheimer's disease and the brain of aged dogs with cognitive dysfunction. *Journal of Comparative Pathology*, 145 (1): 45–58. DOI 10.1016/j.jcpa.2010.11.004.
- Zanghi BM, Gardner C, Araujo J, Milgram NW. 2016. Diurnal changes in core body temperature, day/night locomotor activity patterns, and actigraphy-generated behavioral sleep in aged canines with varying levels of cognitive dysfunction. *Neurobiology of sleep and circadian rhythms*, 1 (1): 8–18. DOI 10.1016/j.nbscr.2016.07.001.

12. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm Ausschlussverfahren der gefundenen Studien	9
Abbildung 2: Semiquantitative Analyse der immunhistochemischen Markierung im Gehirn von Kontrollmenschen, Kontrollhunden, menschlichen AD und Hunden mit CDS. (a) A β 1-14-Ablagerungen und (b) A β 8-17-Ablagerungen waren in menschlichen AD-Gehirnen stärker ausgeprägt als in gealterten Hundegehirnen. (c) Die p-tau-Expression und (d) Ubiquitin-positive Neuronen waren in Hunden mit CDS häufiger als in menschlichen AD-Gehirnen; ** P <0,01). (Yu et al. 2011)	19
Abbildung 3: Messung der Adhesio interthalamica, Gehirn Höhe und Höhe des lateralen Ventrikels (Noh et al. 2017)	20
Abbildung 4: Vergleich der Konzentrationen von Epinephrin, Norepinephrin, Dopamin und Serotonin im Blut bei adulten Hunden, alten Hunde und Hunden mit CDS	23
Abbildung 5: Häufigkeit der Symptome bei den an CDS erkrankten Hunden der Studien von Fast et al. (2013), Schütt et al. (2015), Golini et al. (2009) und Krug et al. (2019).	29
Abbildung 6: Von BesitzerInnen wahrgenommene Hauptursache für die Vokalisationen (Černá et al. 2020)	32
Abbildung 7: Symptome der Katzen mit CDS zusätzlich zu vermehrter Lautäußerung.....	33
Abbildung 8: Einteilung der Hunde in kognitive Gruppen anhand der Ergebnisse der Fragebögen.	40
Abbildung 9: Fragebogen der Studie von Osella et al. (2007)	40
Abbildung 10: Fragebogen der Studie Krug et al. (2019)	
Abbildung 11: Übersicht über die 178 Hunde mit und ohne CDS aus der Studie Krug et al. (2019).....	44
Abbildung 12: Versuchsaufbau Nagasawa et al. (2012)	45
Abbildung 13: Effekte der 6,5% MCT Diät auf CDS-Symptome nach 30 und nach 90 Tagen der Diät (Pan et al. (2018))	60
Abbildung 14: Effekte der 9% MCT Diät auf CDS-Symptome nach 30 und nach 90 Tagen der Diät (Pan et al. (2018))	60
Abbildung 15: Effekte der Kontroll-Diät auf CDS-Symptome nach 30 und nach 90 Tagen der Diät (Pan et al. (2018))	60

13. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Suchbegriffe	8
Tabelle 2: inkludierte Artikel über die Pathologie des CDS	11
Tabelle 3: inkludierte Artikel über die Symptome des CDS	12
Tabelle 4: inkludierte Artikel über die Diagnose des CDS	13
Tabelle 5: inkludierte Artikel zur Therapie des CDS	14
Tabelle 6: Studien zur Pathophysiologie des CDS eingeteilt in ihre Themengebiete	16
Tabelle 7: Konzentration der Muskarinrezeptoren, (Badino et al. 2013)	22
Tabelle 8: Katecholamine (Epinephrin, Norepinephrin, Dopamin) und Serotonin Konzentrationen im Blut (ng/ml) (Badino et al. 2013)	22
Tabelle 9: Verhaltensänderungen der Hunde nach den Kategorien des DISHA Prinzips (Osella et al. 2007)	27
Tabelle 10: Vergleich von Symptomen von Hunden mit CDS in verschiedenen Studien	28
Tabelle 11: Vergleich Hunde ohne CDS, mit milden kognitiven Defiziten und mit CDS; (Schütt et al. 2015)	31
Tabelle 12: Fragebogen von Rofina et al. (2006)	37
Tabelle 13: „Canine cognitive dysfunction rating scale“ mit Beispielwerten eines Hundes über dem Schwellwert von 50	39
Tabelle 14: Übersicht über die 178 Hunde mit und ohne CDS aus der Studie Krug et al. (2019)	43
Tabelle 15: Übersicht über die in den Übersichtsarbeiten angesprochenen Therapeutika	48
Tabelle 16: Medikamente und Dosierungen für die Verhaltenstherapie von alten Hunden mit Anzeichen von CDS (Landsberg et al. (2012))	53
Tabelle 17: Inhaltsstoffe und Dosierungen natürlicher Therapeutika für alte Hunde (Landsberg et al. (2012))	54
Tabelle 18: Zusammensetzung des Futters der drei Diätgruppen (Pan et al. (2018))	58