

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2013 – 2014

COGNITIEVE DYSFUNCTIE BIJ DE OUDE HOND

door

Joyce VAN OERS

Promotor: Dr. Sofie Bhatti
Co-promotor: Prof. Dr. Tiny De Keuster

Onderzoek in het kader
van de Masterproef

© 2014 *Joyce Van Oers*

Universiteit Gent, haar werknemers of studenten bieden geen enkele garantie met betrekking tot de juistheid of volledigheid van de gegevens vervat in deze masterproef, noch dat de inhoud van deze masterproef geen inbreuk uitmaakt op of aanleiding kan geven tot inbreuken op de rechten van derden.

Universiteit Gent, haar werknemers of studenten aanvaarden geen aansprakelijkheid of verantwoordelijkheid voor enig gebruik dat door iemand anders wordt gemaakt van de inhoud van de masterproef, noch voor enig vertrouwen dat wordt gesteld in een advies of informatie vervat in de masterproef.

VOORWOORD

Alone we can do so little; together we can do so much

- Helen Keller

Met deze uitspraak wil ik graag iedereen bedanken
die, op welke manier dan ook,
heeft bijgedragen tot deze masterproef.

In het bijzonder wil ik mijn promotor, dr. Sofie Bhatti,
en co-promotor, Prof. Dr. Tiny De Keuster, bedanken,
omdat ik dit niet had kunnen verwezenlijken
zonder hun hulp en kritische opmerkingen.

Ook dierenarts Annelies Willems verdient een woordje van dank
voor alle antwoorden en informatie die ik van haar kreeg.

INHOUDSOPGAVE

I. SAMENVATTING	1
II. INLEIDENDE LITERATUURSTUDIE	2
1. Inleiding.....	2
2. Prevalentie.....	3
3. Symptomen.....	4
4. Pathologie.....	5
5. Diagnose.....	8
6. Therapie.....	10
6.1 Omgeving.....	10
6.2 Voeding.....	11
6.3 Medicatie.....	11
6.4 Preventie.....	12
III. BIJLAGEN BIJ DE LITERATUURSTUDIE	13
1. Figuren.....	13
2. Tabellen.....	17
IV. ONDERZOEK	18
1. Materiaal en methoden.....	18
2. Resultaten.....	19
3. Discussie.....	20
V. BIJLAGEN BIJ HET ONDERZOEK	23
1. Tabellen.....	23
2. Volledige vragenlijst.....	34
VI. REFERENTIES;	40

I. SAMENVATTING

Honden worden, net als mensen, steeds ouder. Vandaar worden ouderdomsgerelateerde aandoeningen, zoals cognitieve dysfunctie, alsmear belangrijker. Caniene cognitieve dysfunctie is een neurodegeneratieve aandoening die wordt gekenmerkt door gedragsveranderingen. In de inleidende literatuurstudie worden de prevalentie, symptomen, pathologie, diagnose en behandeling van deze aandoening besproken. Het onderzoek zelf kadert in een uitgebreide studie waar we verschillende aandoeningen, waaronder caniene cognitieve dysfunctie, trachten op te sporen bij honderd oude honden die voor hun eigenaar gezond zijn. Voor het onderzoek naar cognitieve dysfunctie werd de vragenlijst van Salvin et al gebruikt. Op basis van de antwoorden op deze vragen werd vervolgens een CCDR (Canine Cognitive Dysfunction Rating Scale) berekend, die de mate van cognitieve dysfunctie weergeeft. Volgens Salvin et al kan van cognitieve dysfunctie gesproken worden vanaf een CCDR van 50. De resultaten van de CCDR in deze studie varieerden van 29 tot 44, wat betekent dat bij geen enkele van de honderd honden de score indicatief is voor caniene cognitieve dysfunctie.

II. INLEIDENDE LITERATUURSTUDIE

1. Inleiding

Honden worden op oudere leeftijd niet zelden geconfronteerd met geriatrische aandoeningen. Vaak zijn er duidelijke symptomen die het gevolg zijn van een onderliggende ziekte. Er kunnen echter ook subtielere symptomen optreden die zelfs niet altijd door de eigenaar worden opgemerkt. Een belangrijke uiting van deze al dan niet klinische symptomen bij oude honden zijn gedragsveranderingen. Soms zijn de veranderingen zo subtiel of ontstaan ze zo geleidelijk dat de eigenaar het niet eens merkt. Vaak gaat het hier over symptomen zoals een gewijzigde activiteit en slaappatroon, problemen met oriëntatie en veranderde interactie met de eigenaar. Het is dan aan de dierenarts om dit te controleren met behulp van een goede anamnese en specifiek gerichte vragen (Landsberg et al., 2012). Er zijn verschillende oorzaken die kunnen leiden tot gedragsveranderingen, namelijk internistische problemen, dermatologische aandoeningen, neurologische aandoeningen, alle aandoeningen die pijn veroorzaken, en tot slot is er nog cognitieve dysfunctie. Elke ziekte kan immers gepaard gaan met gewijzigd gedrag, bijvoorbeeld sufheid, verminderde activiteit en anorexie. Bij cognitieve dysfunctie is er sprake van gedragsveranderingen bij een fysisch gezond dier.

Cognitieve dysfunctie is een aandoening die gekenmerkt wordt door gedragsveranderingen ten gevolge van degeneratie in de hersenen die bij sommige honden optreedt bij het verouderen. Meer specifiek kunnen er symptomen optreden zoals desoriëntatie, rusteloosheid, gewijzigd slaappatroon en gestoorde sociale interacties (Salvin et al., 2011). De symptomen die gezien worden bij cognitieve dysfunctie kunnen echter ook voorkomen bij verschillende pathologische aandoeningen van de hersenen, zoals tumoren. Bij gedragsveranderingen kan men net als bij andere ziektegerelateerde symptomen een differentiaal diagnose opstellen. Een handig hulpmiddel hiervoor is het acroniem DAMNIT. De letters staan voor: Degeneratief, Auto-immuun/Anomalie, Metabool, Neoplasie/Nutritieel, Infectie/Inflammatie en Trauma. Aan de hand van dit geheugensteuntje kan men een volledige differentiaaldiagnose opstellen, wat noodzakelijk is om een correcte diagnose te stellen (Anderson en Washabau, 1992). Het is dus uitermate belangrijk om dergelijke ziekten uit te sluiten, alvorens de diagnose van cognitieve dysfunctie te stellen. Naast deze ziekte- en ouderdomsgerelateerde gedragsveranderingen is het ook nodig om een primair gedragsprobleem uit te sluiten. Bij cognitieve dysfunctie is het dus noodzakelijk om een volledig neurologisch onderzoek te doen en eveneens een gedragsonderzoek.

De veroudering van de hersenen van de hond is histopathologisch vergelijkbaar met deze bij de mens. Wanneer de degeneratie van de hersenen echter in dergelijke mate voorkomt dat het leidt tot een vermindering van cognitieve functies zoals leren, herinneren en perceptie, dan kan men spreken van pathologische veroudering (Landsberg, 2005; Badino et al., 2013). De belangrijkste pathologische bevindingen zijn de vorming van amyloidplaques en neurofibrillaire netten bestaande uit tau-proteïnes (Golini et al., 2009; Landsberg et al., 2012). De prefrontale cortex blijkt het gevoeligst te zijn voor deze

degeneratieve veranderingen (Cotman et al., 2002; Head, 2011). Vanwege deze gelijkenissen wordt caniene cognitieve dysfunctie vaak vergeleken de ziekte van Alzheimer bij de mens. De vroege stadia van de ziekte van Alzheimer mogen niet verward worden met AAMI (age-associated memory impairment). AAMI, dat gezien wordt bij mensen, apen en knaagdieren, gaat niet samen met verlies van neuronen zoals bij de ziekte van Alzheimer, maar wordt veroorzaakt door synaptische veranderingen (Duan et al., 2003, Kelly et al., 2006). De ziekte van Parkinson bij de mens vertoont daarentegen wel histopathologische gelijkenissen met caniene cognitieve dysfunctie syndroom, namelijk verlies van neuronen (Golembiowska et al., 2002). Zowel het progressieve verloop en de symptomen van de ziekte, als de pathologische abnormaliteiten en de respons op farmaca van cognitieve dysfunctie bij de hond zijn het beste vergelijkbaar met de ziekte van Alzheimer bij de mens (Salvin et al., 2011). Vandaar werd enerzijds de kennis van de humane geneeskunde gebruikt als een belangrijke basis in het onderzoek naar cognitieve dysfunctie bij huisdieren, en kunnen anderzijds proefdieren – in de eerste plaats knaagdieren en primaten, maar ook honden - een rol spelen bij verder onderzoek naar onder andere de pathologie van de ziekte van Alzheimer en bovendien kunnen geneesmiddelen getest worden (Cotman et al., 2002; Landsberg et al., 2012). In 2005 toonde Studzinski aan dat met testen op honden de werkzaamheid of het falen van geneesmiddelen die gebruikt worden voor de ziekte van Alzheimer goed voorspeld kan worden. Dit was onder andere het geval voor selegiline hydrochloride en acetylcholinesterase remmers (Studzinski et al., 2005). De hond is een goed model voor neurodegeneratieve ziekten bij de mens omdat door de nauwe samenleving de omgeving zeer gelijkaardig is, omdat honden verschillende veranderingen tonen die kunnen wijzen op cognitieve dysfunctie en omdat veroudering van de hersenen bij honden gepaard gaat met dezelfde pathologische bevindingen dan bij mensen. En tenslotte is de mate van cognitieve dysfunctie overeenstemmend met de neuropathologie. Dit wil zeggen dat de symptomen meer uitgesproken zijn wanneer de hersenen meer aangetast zijn (Cotman et al., 2002). Ook bij andere huisdieren, zoals de kat, werd cognitieve dysfunctie vastgesteld (Landsberg et al., 2010; Gunn-Moore, 2011). Genetische, metabole en nutritionele invloeden worden vermeld als risicofactoren voor de ziekte van Alzheimer en er wordt verondersteld dat deze factoren ook bij honden van belang zijn (Landsberg et al., 2012). De geschooldheid en het niveau van educatie blijken ook een invloed te hebben op de ontwikkeling van dementie bij mensen. Kinderen met een laag niveau van intelligentie hebben een verhoogd risico om later dementie te ontwikkelen (Whalley et al., 2000; Richards et al., 2004).

2. Prevalentie

Ongeveer 5% van de 10 tot 12-jarige honden lijdt aan CDS (Salvin et al., 2010). De prevalentie stijgt sterk met toenemende leeftijd, tot 41% bij honden ouder dan 14 jaar. Dit is gebleken uit een epidemiologische studie door Salvin in 2010 waarbij de eigenaars van 497 oude honden online een vragenlijst invulden. Het betrof honden van verschillende rassen alsook kruisingen en allen met een leeftijd tussen 8 en 19 jaar oud. De 84 vragen waren gericht op zes aspecten, namelijk 1) interactie hond-eigenaar, 2) management en gezondheid, 3) eten en drinken, 4) activiteit, 5) gedrag, waaronder ook agressie en incontinentie, en 6) angst. Opmerkelijk was dat slechts bij 1,9% van deze honden

reeds een veterinaire diagnose gesteld was van cognitieve dysfunctie. De prevalenties worden geïllustreerd in figuur 1 (Salvin et al., 2010). Er zou geen verschil zijn in prevalentie tussen de geslachten (Salvin et al., 2011) en ook geen rasafhankelijk verschil, hoewel kleine rassen in het algemeen langer leven dan grote rassen. Men zou dus kunnen veronderstellen dat honden van grote rassen, omdat zij minder lang leven, al op jongere leeftijd geconfronteerd kunnen worden met CDS, in vergelijking met honden van kleinere rassen. Uit epidemiologische studies zoals hierboven beschreven blijkt echter dat de leeftijdscategorieën dezelfde zijn bij grote als bij kleine rassen (Salvin et al., 2010).

3. Symptomen

De klinische verschijnselen die optreden bij CDS zijn vergelijkbaar met de symptomen van het vroege stadium van de ziekte van Alzheimer, maar bij de mens evolueert de ziekte verder dan bij de hond, waardoor CDS bij de hond eerder vergeleken moet worden met de beginstadiën van de ziekte van Alzheimer. De symptomen die gezien worden bij verdergevoerde Alzheimer komen bij honden dan ook weinig voor: Honden zullen bijvoorbeeld zelden de capaciteit om voedsel op te nemen, verliezen, in tegenstelling tot mensen die soms niet meer zelfstandig kunnen eten (Landsberg et al., 2012).

De klassieke symptomen van CDS bij de hond zijn desoriëntatie, veranderde interactie met de eigenaar, andere huisdieren en de omgeving, verstoring van het slaappatroon, in huis plassen en/of defeceren, en een veranderde activiteit. Met behulp van de vetgedrukte letters kunnen deze symptomen gemakkelijk onthouden worden door middel van het acroniem DISHA. Daarnaast zijn tekenen van angst een belangrijk onderdeel van CDS. Geheugenstoornissen komen ook voor maar zijn vaak moeilijker te herkennen, behalve bij intensief getrainde honden of geleidehonden (Landsberg, 2005; Landsberg et al., 2012). Deze symptomen zijn nefast voor zowel de levenskwaliteit van de hond als de band tussen hond en eigenaar (Salvin et al., 2011).

Rosado et al (2012) toonde aan dat CDS kan gepaard gaan met stoornissen in de locomotie, exploratie, sociale interactie en spontane activiteit. Daarvoor onderzocht hij de activiteit bij 85 kennelhonden met verschillende leeftijd en cognitieve status. In de oudere populatie werd opgemerkt dat de honden met cognitieve problemen zich vaker in de hoeken van de kennel bevonden en minder bij de deur. Ook bij het passeren van de deur bleven de gezonde individuen – zonder symptomen van cognitieve dysfunctie - langer in deze regio. Bij gezonde, oudere dieren werd geen leeftijdsgerelateerd verschil gezien wat betreft de plaatsen waar ze zich meer of minder bevonden. Dit wijst erop dat hun oriëntatie nog dezelfde is als bij de jongere individuen. Oudere honden met cognitieve stoornissen snuffelden wel vaker en langer aan nieuwe objecten. Bovendien vocaliseerde de groep met cognitieve stoornissen beduidend minder, wat kan wijzen op verminderde sociale interactie. Een bijkomend onderdeel van deze studie was gericht op de sociale gedragingen van de honden. Wanneer men een spiegel bij de honden plaatste, vertoefden de oude honden langere periodes voor de spiegel dan jonge. In aanwezigheid van menselijk gezelschap zochten jonge honden beduidend meer fysiek

contact op. Honden zouden een nieuwe omgeving ook minder actief verkennen met mensen erbij dan wanneer er alleen maar honden in de buurt zijn. Dit wijst op een sociaal verschil tussen mens-hond en hond-hond (Rosado et al., 2012).

Landsberg et al deed studies in verband met gedragsstoornissen bij honden en toonde aan dat vooral angst en agressie de meest voorkomende klachten zijn van de eigenaar. Veel symptomen worden niet opgemerkt door de eigenaar, bijvoorbeeld omdat ze te subtiel zijn of omdat eigenaars denken dat ze bij het normale proces van verouderen horen, dus gerichte vragen zijn nodig om deze herkennen (Landsberg et al., 2012). In dergelijke gevallen is het onderscheid tussen normale verouderingsverschijnselen en CDS vaak heel moeilijk te maken.

Alvorens de diagnose van CDS te stellen, is het noodzakelijk om medische oorzaken voor de gedragsveranderingen uit te sluiten (Landsberg et al., 2012). Zoals hierboven reeds vermeld werd, is het acroniem DAMNIT een goed hulpmiddel bij het opstellen van een differentiaal diagnose (Anderson en Washabau, 1992). Het uitsluiten van andere medische oorzaken is niet altijd evident, aangezien er talrijke ziektes zijn die voorkomen of verergeren bij oude honden. In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van aandoeningen met een invloed op het gedrag. Naast ziektes moet men ook uitsluiten dat de gedragsverandering het gevolg is van toegediende medicatie, want sommige farmaca zoals corticosteroiden kunnen nevenwerkingen hebben die het gedrag beïnvloeden, bijvoorbeeld polydipsie, polyurie, activiteitsveranderingen, enz. Ook primaire gedragsproblemen moeten uitgesloten worden. Tot slot moet nog vermeld worden dat oude honden stressgevoeliger zijn en een verminderd aanpassingsvermogen hebben, waarmee rekening gehouden moet worden vooraleer men van een gedragsprobleem spreekt. (Landsberg et al., 2012; Fast et al., 2013).

Een zeer grondige anamnese in combinatie met een uitgebreid lichamelijk en neurologisch onderzoek zijn dus absoluut noodzakelijk om een correcte diagnose te kunnen stellen. Om andere neurologische aandoeningen uit te sluiten, is het zeker zinvol om het neurologisch onderzoek uit te breiden met een MRI-scan van de hersenen en een onderzoek van het cerebrospinaal vocht. Uit figuur 2 blijkt dat het voorkomen van neurologische afwijkingen bij oudere honden niet altijd gepaard gaat met CDS maar dat bij patiënten die lijden aan CDS wel vaker ook andere neurologische verschijnselen optreden.

4. Pathologie

De meest accurate diagnose van de ziekte van Alzheimer wordt gesteld op basis van post-mortem bevindingen. Klinische symptomen treden immers vaak pas op wanneer de pathologische veranderingen reeds verder gevorderd zijn. Ook bij oude honden ziet men dit. Niet alle honden vertonen symptomen maar bij de meeste oudere honden zijn er wel subklinische, histopathologische afwijkingen. (Landsberg et al., 2012). Zolang er geen duidelijke symptomen zijn en de eigenaar heeft geen klachten, zijn de subklinische afwijkingen weinig belangrijk voor het welzijn van het dier. Toch is

het aangeraden om zo vroeg mogelijk eventuele symptomen te herkennen omdat de progressie van CDS geremd kan worden door aanpassen van de omgeving, voeding en medicatie.

De pathologie van de ziekte van Alzheimer bestaat uit het voorkomen van seniele plaques, die ontstaan door extracellulaire afzetting van het proteïne amyloid bèta, en neurofibrillaire netten, die bestaan uit intracellulair hypergefosforyleerd tau proteïne van het cytoskelet dat gepaarde helicale fragmenten vormt (Golini et al., 2009; Landsberg et al., 2012). Ook bij honden vindt men seniele plaques terug maar vaak zijn deze minder dens en bijgevolg waarschijnlijk minder matuur dan deze bij de mens (Landsberg et al., 2012). Bij oude katten kan men eveneens amyloidplaques aantonen, maar ze kunnen gemist worden afhankelijk van de gebruikte techniek. Met sensitieve immunohistochemische technieken kon men echter consequent plaques aantonen bij katten ouder dan 16 jaar (Kuroki et al., 1997). Neurofibrillaire netten worden niet steeds gezien bij de hond. Het is echter niet bewezen dat deze afwijkingen de oorzaak zijn van het klinische beeld (Landsberg et al., 2012). Een mogelijke verklaring voor de afwezigheid van zulke neurofibrillaire netten in de hersenen van oude honden is dat met RT-PCR kon aangetoond worden dat het caniene tau-proteïne verschillend is van het humane (Head et al., 2005). Ook bij oude katten komen neurofibrillaire netten niet voor (Kuroki et al., 1997).

Niet alle delen van de hersenen zijn even gevoelig voor het vormen van seniele plaques. De prefrontale cortex is het gevoeligst, terwijl er in het occipitale deel van de cortex pas later plaques gevormd worden (Cotman et al., 2002; Head, 2011). In de humane geneeskunde heeft men voor de ziekte van Alzheimer een hiërarchie bepaald van welke hersendelen in welke volgorde worden aangetast. Dit wordt geïllustreerd in figuur 3 (Thal et al., 2002).

Bij honden is de distributie van amyloidplaques in de hersenen dezelfde als bij mensen en niet-humane primaten en ook de aminozuursequentie van de β -amyloidpeptiden is identiek (Johnstone et al., 1991). De plaques bestaan voornamelijk uit β -amyloid-42, met uitzondering van de perivasculaire plaques die meer β -amyloid-40 bevatten (Colle et al., 2000). De amyloidvorming van perivasculaire plaques gaat uit van de gladde spiercellen. Ultrastructurele studies van corticale en leptomeningiale bloedvaten hebben immers uitgewezen dat gladde spiercellen een bron vormen van oplosbaar amyloid- β . In pathologische omstandigheden kan ook extracellulair polymerisatie van amyloid- β plaatsvinden. De spiercellen in de regio van amyloid- β accumulatie degenereren en sterven af (Wegiel et al., 1995). De vorming van dense amyloidplaques is geassocieerd met een verstoorde acetylcholinesterase activiteit. Bij honden worden echter geen dense plaques gevormd en een reductie van acetylcholinesterase wordt bij honden wel geassocieerd met ouderdom maar niet met cognitieve stoornissen. De reductie van acetylcholinesterase gaat immers vooral gepaard met een verlies aan granulocyten, terwijl cognitieve disfunctie voornamelijk veroorzaakt wordt door verlies aan Purkinjecellen (Pugliese et al., 2007). Opmerkelijk is dat er bij honden geen correlatie bestaat tussen de vorming van amyloidplaques en de mate van oxidatieve schade, dit in tegenstelling tot wat eerder aangetoond werd bij mensen en transgene muizen (Head et al., 2002). Bij patiënten met het

syndroom van Down kon men ook amyloidplaques terugvinden en dit wel 50 jaar vroeger dan bij normaal verouderende mensen. Ook pre-amyloidpeptiden konden worden teruggevonden bij patiënten met het syndroom van Down, in tegenstelling tot patiënten met de ziekte van Alzheimer. Het gen voor pre-amyloid is gelegen op de lange arm van chromosoom 21 en aangezien dit chromosoom drie keer aanwezig is bij het syndroom van Down is overexpressie een verklaring voor de hoge niveaus pre-amyloid en amyloidafzetting (Rumble et al., 1989).

Naast deze twee belangrijke bevindingen zijn er nog tal van andere bevindingen die mogelijks kunnen bijdragen aan de verklaring van de ziekte van Alzheimer en caniene cognitieve dysfunctie (Landsberg et al., 2012). Veroudering gaat bij honden, ook bij gezonde honden, gepaard met corticale atrofie en ventriculaire vergroting (Head, 2011; Landsberg et al., 2012; Fast et al., 2013). Dit is een gevolg van het verlies aan neuronen bij oudere dieren (Borràs et al., 1999). Figuur 4 illustreert dit. Neuronen zijn namelijk bijzonder gevoelig aan oxidatieve schade (Cotman et al., 2002; Head, 2011) en bij ouderdom is er meer kans op oxidatieve schade (Landsberg et al., 2012). Verlies van neuronen is eveneens de primaire oorzaak van de ziekte van Parkinson en meer bepaald het verlies van dopaminerge nigrostriatale neuronen. De belangrijkste factoren die hiertoe leiden, zijn oxidatieve schade en falen van de mitochondriën (Golembiowska et al., 2002). Ook kon men aantonen dat er een verminderd gehalte aan vitamine E aanwezig is in hersenweefsel van honden met CDS en in bloed bij mensen met de ziekte van Alzheimer (Fast et al., 2013). Er kunnen perivasculaire veranderingen optreden die kunnen bestaan uit microbloedingen of infarcten in de periventriculaire bloedvaten en een aanwijzing kunnen zijn voor CDS (Landsberg et al., 2012).

Bij mensen en laboratoriumdieren met leeftijdsgerelateerde dementie werden verschillende abnormaliteiten vastgesteld betreffende neurotransmitters. Deze bevindingen zouden gelijkaardig zijn bij honden met CDS, hoewel nog niet alle veranderingen duidelijk zijn aangetoond. Veroudering gaat gepaard met een daling van dopamine en het aantal dopamine receptoren in het centraal zenuwstelsel. Bij patiënten met de ziekte van Alzheimer werd een daling van de α_2 -receptoren in de hersenen vastgesteld (Badino et al., 2013). Ook het serotonerge systeem lijkt betrokken te zijn bij fysiologische en pathologische veroudering. Het serotoninegehalte in het centraal zenuwstelsel en het cerebrosпинаal vocht daalt bij veroudering, maar daalt significant meer bij de ziekte van Alzheimer (Tohgi et al., 1992; Badino et al., 2013). Een vermindering van de activiteit van het cholinerge systeem, onder andere door een daling van het aantal muscarine receptoren van de lymfocyten, gaat klinisch gepaard met verminderde cognitieve functies (Araujo et al., 2005; Badino et al., 2013). Reeds meer dan 30 jaar geleden werd deze hypothese gesteld dat het cholinerge systeem de cognitieve functies beïnvloedt en deze wordt nog steeds aangenomen (Bartus, 2000). Er werd ook een verminderd gehalte aan norepinephrine (NE) aangetoond en een verhoogd gehalte aan NE-metabolieten, wat wijst op een verhoogde NE turnover. NE beïnvloedt het gedrag en in het bijzonder agressie. Desondanks is nog niet helemaal duidelijk of het optreden van agressie bij dementie te wijten is aan deze veranderde NE gehalten. NE is ook betrokken bij de "flight or fight" respons zal een verminderd NE gehalte gevolgen hebben op het gedrag en de reactie op veranderingen in de

omgeving (Herrmann et al., 2004). De combinatie van al deze veranderingen vormt de basis voor de klinische symptomen zoals gedragsveranderingen, motorische dysfunctie en een verstoord slaappatroon (Landsberg et al., 2012).

5. Diagnose

Uit een onderzoek van Salvin et al. in 2010 is gebleken dat de prevalentie van cognitieve dysfunctie bij honden sterk onderschat wordt. Als onderliggende reden kan men stellen dat de soms zeer subtiele symptomen onvoldoende opgemerkt worden of dat er onvoldoende aandacht aan wordt besteed (Osella et al., 2007; Salvin et al., 2011; Bennett, 2012). Figuur 5 illustreert dit. Men heeft meermaals geprobeerd om een schaal op te stellen om de waarde van de symptomen correct te kunnen inschatten, maar wegens de nauwe grens tussen normale ouderdomsverschijnselen en cognitieve dysfunctie werd deze in de praktijk niet frequent gebruikt (Salvin et al., 2011). In 2001 kwam Pageat met het idee van de ARCAD-schaal, namelijk de evaluatie van age-related cognitive and affective disorders. Met de vragenlijst die hieraan verbonden was, was het vaak onmogelijk om normale veroudering van CDS te onderscheiden. Het kon echter wel een indicatie geven bij welke patiënten een uitgebreider klinisch en neurologisch onderzoek vereist was (Osella et al., 2007). In 2010 werd door Salvin een nieuwe CDDR (canine cognitive dysfunction rating scale) ontwikkeld die als hulp zou kunnen dienen bij de diagnosestelling omdat men hiermee een onderscheid kan maken tussen de normale veroudering en cognitieve dysfunctie. De nieuwe analyse is gebaseerd op 13 elementen van het gedrag die –wanneer afwijkend- met 80% zekerheid wijzen op cognitieve dysfunctie. Het betreft onder andere zaken zoals oriëntatie, apathie, herkenning, beweging en reukzin. Een score van 50% of hoger is bij oude honden sterk indicatief voor cognitieve dysfunctie, maar alvorens de diagnose te stellen moeten andere neurologische aandoeningen en tijdelijke en reversibele oorzaken van gedragsproblemen uitgesloten worden (Salvin et al., 2011). Naast dergelijke vragenlijsten is er nood aan mogelijkheden om een objectieve diagnose te kunnen stellen (Benett, 2012).

Met behulp van MRI-scan kon bevestigd worden dat vooral de frontale lob van de hersenen gevoelig is voor ouderdomsgerelateerde atrofie en dit zowel bij mensen als honden. In 2004 werd een studie uitgevoerd op beagles waarbij na een MRI een pathologisch onderzoek werd uitgevoerd op de hersenen om te bestuderen of er een verband was tussen de mate van atrofie van de frontale cortex en de vorming van amyloidplaques. Dit verband kon worden bevestigd: kleinere frontale cortexen werden geassocieerd met meer amyloidafzetting in de oppervlakkige lagen van de frontale cortex (Tapp et al., 2004). Het voorkomen van onopgemerkte herseninfarcten bij MRI scans verdubbelt bij mensen het risico op dementie. Patiënten met dergelijke onopgemerkte infarcten vertoonden een snellere afname van de cognitieve functies, waarschijnlijk omdat deze mensen continu opeenvolgende herseninfarcten doormaken die hun cognitieve functie aantasten. Daarnaast zijn ernstigere periventriculaire letsels van de witte stof geassocieerd met een groter risico op dementie (Vermeer et al., 2003).

In laboratoria worden voor onderzoek bepaalde testen gebruikt die een hulp kunnen zijn om cognitieve dysfunctie bij huisdieren in de praktijk te diagnosticeren. Een voorbeeld hiervan is de DNMP (delayed nonmatching to position) test (Landsberg, 2005; Bennett, 2012). Nadat een dier herhaaldelijk werd beloond voor het benaderen een object, wordt gekeken naar de respons van het dier wanneer na een pauze een ander object op die plaats te vinden is en het object waarvoor beloond wordt elders gelokaliseerd is. Het is de bedoeling dat de hond dan het object kiest waarvoor hij al beloond werd. (Adams et al., 2000; Araujo et al., 2005). Bij zulke testen wordt gebruik gemaakt van voedsel als beloning omdat dit soort beloning voor honden voldoende motivatie geeft. Het correct detecteren van cognitieve dysfunctie hangt uiteraard af van het onderliggende ziekteproces, de gebruikte test en de relatieve moeilijkheidsgraad van de test (Cotman et al., 2002). Oude honden hebben vaak meer moeilijkheden om iets nieuw te leren in vergelijking met jonge honden. Wanneer twee verschillende objecten worden voorgesteld aan honden en de honden worden herhaaldelijk beloond voor het benaderen van één van deze twee objecten, dan kan er geen leeftijdsgerelateerd verschil worden aangetoond. Wanneer men daarna echter begint met belonen voor het benaderen van het andere object, hebben oudere dieren beduidend meer pogingen nodig om te leren correct te reageren op de gewijzigde situatie (Landsberg et al., 2012). Er is gebleken dat honden die slecht scoren bij de DNMP test ook last hebben van een verstoord slaappatroon, meer stereotypieën vertonen en minder sociaal zijn ten opzichte van mensen. Deze bevindingen suggereren dat de resultaten van de DNMP test een belangrijk onderdeel kunnen vormen bij het herkennen van het cognitieve dysfunctie syndroom. Bovendien kan de DNMP test gebruikt worden vanaf de leeftijd van 6 jaar en kan bijgevolg zorgen voor een zeer vroege detectie van de ziekte, zelfs voordat een significante afzetting van amyloid plaatsvindt (Landsberg et al., 2012). De vraag is echter, in welke mate deze laboratoriumbevindingen toe te passen zijn in de kliniek (Landsberg, 2005; Osella et al., 2007). Bij de studies wordt immers geen rekening gehouden met bijvoorbeeld rasverschillen, wat klinisch wel een belangrijke factor kan zijn. Verder onderzoek naar zulke specifieke factoren is nog nodig (Osella et al., 2007). Dat er een verschil is in gedrag en activiteit tussen verschillende rassen kan het gevolg zijn van de verschillende genetische achtergrond, maar kan ook een gevolg zijn van de manier waarop de honden worden gehouden. Bijvoorbeeld, beagles die gebruikt worden voor studies zijn vaak kennelhonden, wat een verschil is met gezelschapshonden. De grootte van de hond speelt ook een rol. Honden van kleine rassen worden immers ouder dan grote honden, waardoor kleine honden op dezelfde leeftijd eigenlijk relatief jonger zijn. Men mag niet vergeten dat selectiebias kan leiden tot een misleidend resultaat wat betreft rasverschillen (Head et al., 1997).

Wat de predictie van cognitieve dysfunctie betreft, zijn er in de humane geneeskunde enkele parameters bekend die het vermelden waard zijn. De concentratie van C-reactive proteïne (CRP) heeft een voorspellende waarde voor het optreden van dementie. In een 25 jaar durende studie door Schmidt et al. kon aangetoond worden dat het risico op dementie significant verhoogd is wanneer het CRP niveau in het bloed tot boven 0,34 mg/L reikt (Schmidt et al., 2002). Deze stijging van CRP moet echter voorzichtig geïnterpreteerd worden, aangezien de CRP-gehalten ook kunnen veranderen ten gevolge van infecties, auto-immune ziektes en cardio-vasculaire aandoeningen (Du Clos, 2013).

Interleukine-6 (IL-6) werd gelinkt met progressieve inflammatoire neuropathologische aandoeningen, inclusief de ziekte van Alzheimer, virale en bacteriële meningitis en het AIDS dementie complex. De bloedwaarden van IL-6 zijn gestegen bij individuen die lijden aan de ziekte van Alzheimer, en bovendien zijn polymorfismen van het IL-6 gen, dat de plasmaconcentratie van IL-6 verlaagt, geassocieerd met een verminderd risico op het ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer. Proeven met transgene muizen met een overexpressie van IL-6 in de hersenen suggereren dat IL-6 een rol speelt in de neuropathologische processen met geheugen- en leerstoornissen tot gevolg (Weaver et al., 2002). Het is echter nog onduidelijk of inflammatie beschouwd kan worden enerzijds als een soort van neveneffect van de pathologie van de ziekte van Alzheimer en andere vormen van dementie, of anderzijds als initiële oorzaak van neuronale schade en cognitieve dysfunctie (Yaffe et al., 2003).

6. Therapie

6.1 Omgeving

Verrijking van de omgeving is een belangrijk aspect bij oude honden. Met behulp van nieuwe speeltjes, training en spel wordt een mentale stimulatie ervaren. Dit is vergelijkbaar met humane studies waaruit gebleken is dat mentale en fysieke activiteit de evolutie van dementie vertraagt (Landsberg et al., 2012). Ook verrijking op jonge leeftijd, zoals een goede educatie en een complexe job, lijkt bij te dragen tot de vertraging van de progressie van dementie (Milgram et al., 2006). Bij de verrijking van de omgeving moet men er wel rekening mee houden dat oude honden een verminderd aanpassingsvermogen hebben en meer stress kunnen ervaren bij verandering van de omgeving. Het is dus niet de bedoeling om plots alles te veranderen, maar men kan wel proberen om stapsgewijs nieuwigheden te introduceren waardoor er constant mogelijkheid is tot exploratie van de omgeving. Voorbeelden van verrijking zijn voederspelletjes, achtervolgingsspelletjes of oefeningen die rollen of springen vereisen (Landsberg et al., 2012). Het is vanzelfsprekend dat niet al deze spelletjes uitgevoerd kunnen worden door elke oude hond, dus de mogelijkheden moeten individueel bekeken worden. Bij honden die snel vergeten, moet de omgeving voorspelbaar zijn.

Het is belangrijk om een duidelijk dagnachtritme te behouden. Om dit te bekomen moeten gordijnen overdag geopend worden en 's nachts moet het artificieel licht tot een minimum beperkt worden. Activiteiten buiten doen, is een goede keuze en zal vaak een betere nachtrust tot gevolg hebben (Landsberg et al., 2012).

6.2 Voeding

Een aangepast dieet kan aangeraden zijn, omwille van het anti-oxidatieve effect. Senior voeding zou reeds na 2 tot 8 weken een verbetering geven op het gebied van cognitieve taken in vergelijking met standaard voeding voor volwassen honden. Vaak is dergelijke voeding gesupplementeerd met vitamine C en E, die anti-oxidatief werken (Milgram et al., 2002; Landsberg, 2005; Landsberg et al., 2012). Een dieet dat MCTs (medium-chained triglycerides) bevat kan aangewezen zijn, onder andere omdat de MCTs omgezet worden tot ketonen en bijgevolg een alternatieve energiebron zijn, aangezien het glucosegehalte in de hersenen vaak verlaagd is bij CDS (Landsberg et al., 2012).

Langdurige behandeling op basis van een combinatie van voeding met anti-oxidantia en verrijking van de omgeving geeft een beter resultaat dan één van de behandelingsmogelijkheden apart. Dit is gebleken uit een 2,8 jaar durende studie waarbij met 4 groepen werd gewerkt: controle voeding – controle omgevingsverrijking, controle voeding – verrijking, voeding met anti-oxidant – controle verrijking, voeding met antioxidant – omgevingsverrijking. De niveaus van oxidatieve stressparameters, zoals carbonylproteïnen, 3-nitrotyrosine, lipide peroxidase product en 4-hydroxynonenal, werden gemeten en er werd een daling vastgesteld bij alle behandelde groepen vergeleken met de controlegroepen, maar de daling was het meest uitgesproken bij de groep die zowel een aangepaste voeding kreeg als omgevingsverrijking. Deze resultaten pleiten voor combinaties bij de behandeling, wat ook voor de ziekte van Alzheimer waarschijnlijk het meest effectieve is (Nippak et al., 2007; Opii et al., 2008).

Veroudering gaat gepaard met cellulaire veranderingen zoals glutamaat dysregulatie, mitochondriale disfunctie en stoornissen bij de proteïne synthese. Deze cellulaire tekenen van veroudering kunnen echter verbeterd worden door calorieënrestrictie (Poon et al., 2006). Een mogelijke verklaring van de reductie van stressparameters door calorieënrestrictie ligt in het effect van metaalionen, voornamelijk ijzerionen, aangezien calorieënrestrictie gepaard gaat met verhoogde gehalten van niet-heem ijzer in de hersenen (Cook and Yu, 2001).

6.3 Medicatie

Medicamenteus kan men CDS niet genezen, maar het is wel mogelijk om de evolutie te vertragen en de klinische symptomen tijdelijk onder controle te houden. Selegiline is een selectieve en irreversibele inhibitor van het monoamine oxidase B. Het verhoogt het gehalte van dopamine en enkele andere catecholamines in de hersenen en blijkt zowel onder laboratoriumomstandigheden als in de kliniek verbetering te geven bij honden met CDS. Selegiline is mogelijks ook neuroprotectief door reductie van vrije radicalen (Landsberg, 2005; Landsberg et al., 2012). Ongeveer twee weken na starten van de therapie zou een effect zichtbaar moeten zijn. Propentofylline inhibeert de aggregatie van bloedplaatjes en thrombusvorming (Landsberg, 2005) en verhoogt de bloedvloeï naar het hart, skeletspieren en hersenen en bovendien zou het neuroprotectief werken door de opname van

adenosine te verminderen en fosfodiesterase te blokkeren (Landsberg et al., 2012). Goede resultaten, vergelijkbaar met deze van selegiline, werden bekomen met geneesmiddelen die samengesteld zijn uit onder andere fosfatidylserine, een gingko biloba extract, pyridoxine en d-alfa-tocopherol. Fosfatidylserine zorgt voor een goede continuïteit van de celmembranen. Het gingko biloba extract werkt stimulerend voor het cholinerge, serotonerge, noradrenerge en glutaminerge systeem. Pyridoxine heeft een positief effect op de neurotransmitters dopamine, noradrenaline en serotonine en het zou bovendien anti-oxidatief werken. (Osella et al., 2007).

Een vroege diagnose heeft als gevolg dat er snel een therapie kan worden ingesteld en de progressiviteit van de aandoening zoveel mogelijk geremd wordt. Verder onderzoek naar hulpmiddelen zoals de CCDR is aldus zeer belangrijk, niet alleen in de veterinaire geneeskunde, maar ook in de humane geneeskunde bij de ziekte van Alzheimer (Salvin et al., 2011).

Recent werd onderzocht door Bosch et al. of een vaccin tegen amyloid-bèta nuttig zou zijn. De bedoeling hiervan was dat met het vaccin de vorming van amyloidplaques geremd zou worden of zelfs de reeds gevormde amyloidplaques afgebroken zouden worden. De gevormde immunoglobulines bleken wel amyloid-bèta specifiek te zijn en de mogelijkheden voor dergelijke immunotherapie moeten aldus verder onderzocht worden en kunnen zeer interessant zijn, niet alleen voor cognitieve dysfunctie bij de hond maar ook voor de ziekte van Alzheimer bij de mens (Bosch et al., 2011).

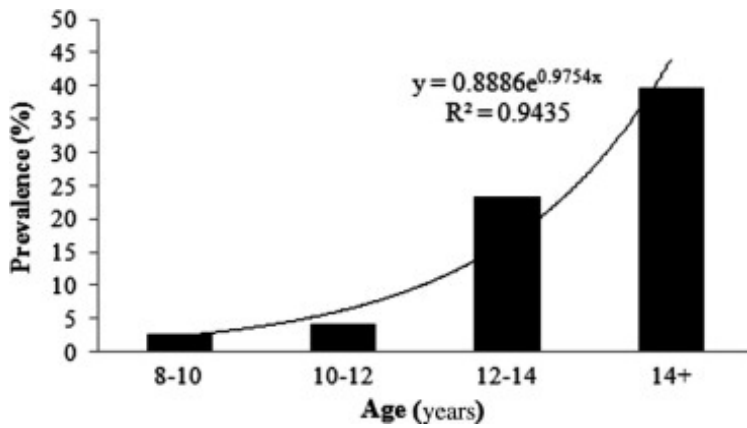
6.4 Preventie

Op basis van de bevinding dat de ziekte van Alzheimer samengaat met een chronische inflammatie werden verschillende studies uitgevoerd om aan te tonen dat het gebruik van anti-inflammatoire geneesmiddelen het risico op de ziekte van Alzheimer zou verminderen. De resultaten van de verschillende studies zijn echter niet consequent dus het preventieve gebruik van NSAID's (niet-steroïdale anti-inflammatoire drugs) staat nog ter discussie (McGeer et al., 1996, Beard et al., 1998). Alleszins is het gebruik van NSAID's in het late preklinische stadium van de ziekte van Alzheimer niet nuttig en zelfs vroeger zou men langdurig, namelijk meerdere jaren, NSAID's moeten gebruiken om effectief te zijn. Bij dergelijk langdurig gebruik van NSAID's dient men wel rekening te houden met het risico op neveneffecten, zoals gastro-intestinale ulcers of bloedingen en nierschade. Bovendien kunnen anti-inflammatoire middelen de ziekte van Alzheimer niet voorkomen, maar in het beste geval uitstellen of de progressie vertragen (Stewart et al., 1997).

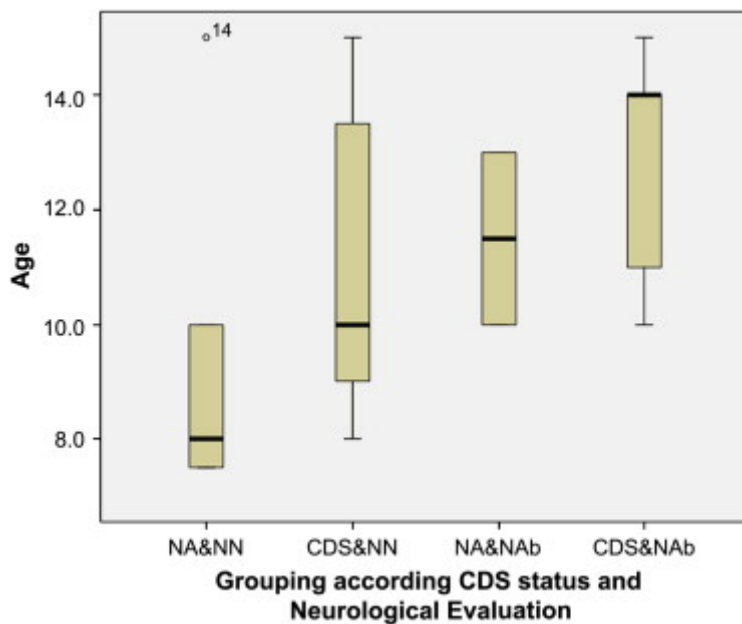
III. BIJLAGEN BIJ DE LITERATUURSTUDIE

1. Figuren

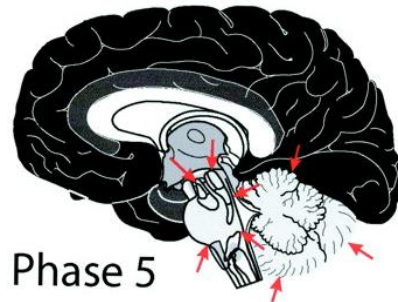
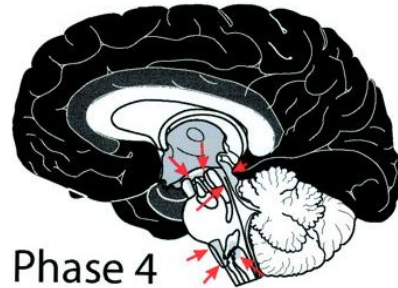
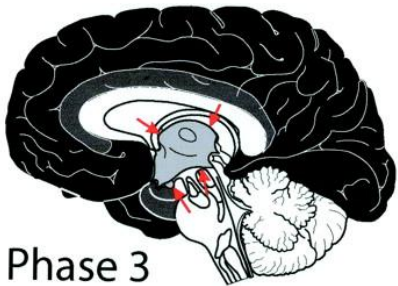
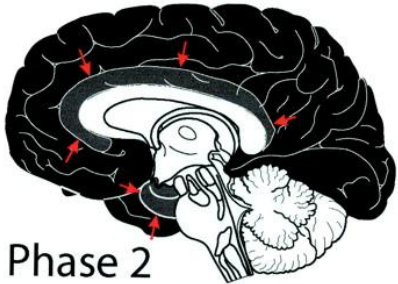
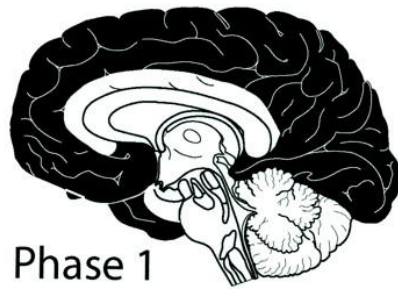
Figuur 1. De prevalentie van cognitieve dysfunctie bij middelbare tot oude honden (Salvin et al., 2010).



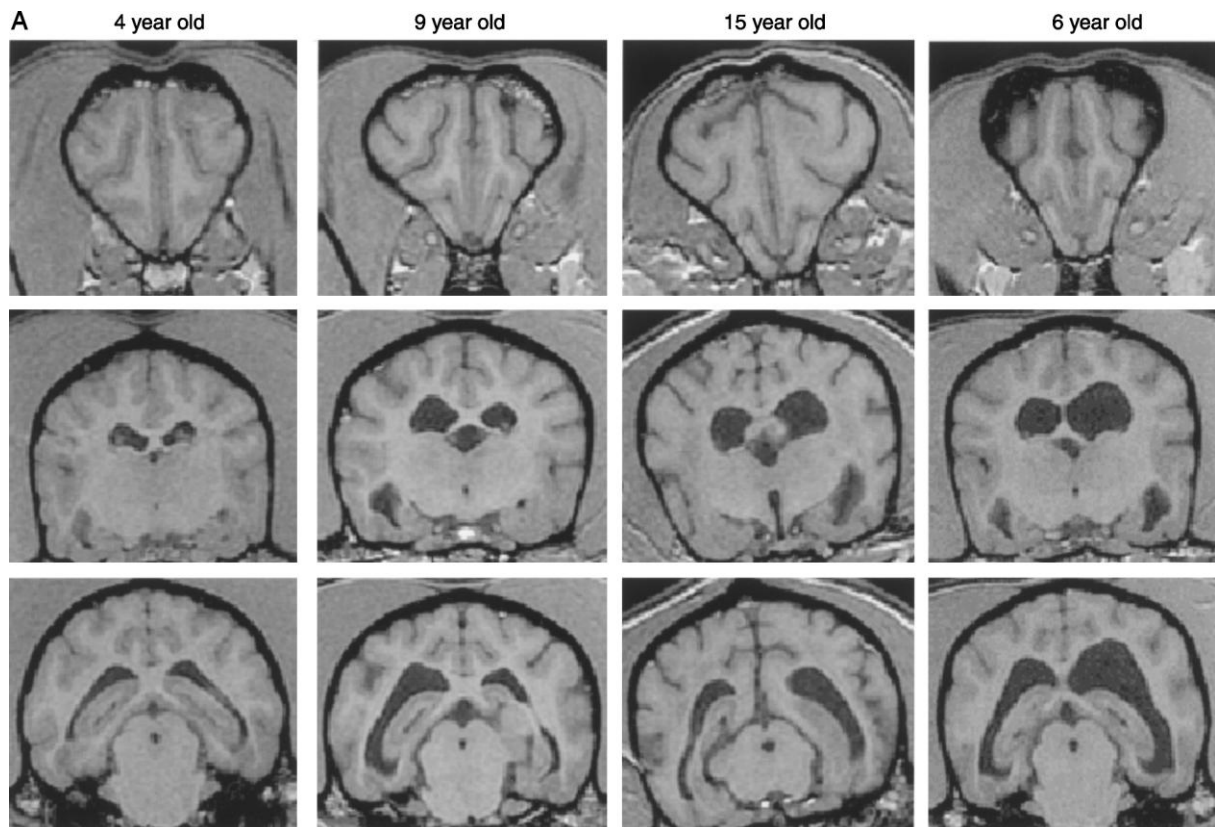
Figuur 2. De resultaten van een studie in verband met leeftijd en CDS. De populatieverdeling toont een normale veroudering (NA = normal aging) en een normaal neurologisch onderzoek (NN = normal neurologic evaluation), een groep met CDS en NN evaluatie, een normale veroudering in combinatie met neurologische afwijkingen (NAb = neurologic abnormalities), en CDS met NAb. (Golini et al., 2009).



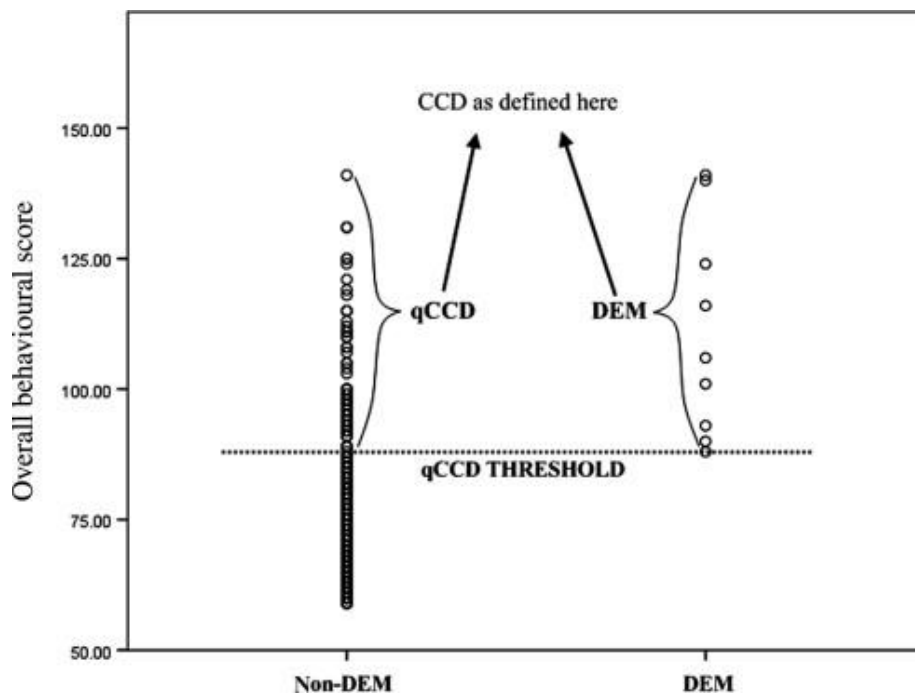
Figuur 3. Fases van β -amyloidose bij de mens. Fase 1 wordt gekenmerkt door amyloidplaques uitsluitend in de neocortex (=zwart op de figuur). In fase 2 is er bijkomende allocorticale amyloidafzetting. Fase 3 toont bovendien amyloidplaques in de nuclei van het diencephalon (rode pijlen) en het striatum (niet getoond). In fase 4 zijn er ook amyloidplaques in de hersenstam en in fase 5 tenslotte is ook het cerebellum aangetast (Thal et al., 2002).



Figuur 4. Dit zijn beelden van een MRI van de hersenen van een 4-jarige, 9-jarige en 14-jarige beagle. Opvallend is de leeftijdsgerelateerde corticale atrofie en ventriculaire vergroting. De meest rechtse beelden zijn van een 6-jarige vrouwelijke hond die vroegtijdige amyloid- β -afzetting vertoonde (naar Su et al., 1998).



Figuur 5. De overlap tussen DEM (dementie met veterinaire diagnose) en non-DEM (geen veterinaire diagnose) is waarschijnlijk te wijten aan het feit dat CDS sterk ondergediagnosticeerd is (Salvin et al., 2010).



2. Tabellen

Tabel 1. Een overzicht van aandoeningen bij de hond met invloed op het gedrag (naar Landsberg et al., 2012).

Aandoening	Voorbeelden van symptomen met betrekking tot gedrag
Neurologie: aandoeningen van het centraal zenuwstelsel	Veranderd bewustzijn, gewijzigde respons op stimuli, verminderd leervermogen, incontinentie, disoriëntatie, verwarring, veranderde activiteit, vocalisatie, verandering van temperament (angst, agressie), gewijzigde eetlust, abnormale slaapcyclus, onderbroken slaap
Neurologie: epilepsie	Repetitief gedrag, zelftrauma, staren, intermitterende veranderingen van temperament, tremor, onderbroken slaap
Endocrien: caniene hypothyroidie	Lethargy, verminderde respons op stimuli, irriteerbaar of agressief
Endocrien: hyper-/hypoadrenocorticisme	Lethargy, polyurie, gewijzigde eetlust, verminderde activiteit, angst
Endocrien: diabetes mellitus	Veranderde emotionele status, irriteerbaar/agressief, angst, lethargy, polyurie, gewijzigde eetlust
Endocrien: functionele ovarium-/testistumor	Mannelijke dieren: agressie, markeren, dwalen, seksueel actiever Vrouwelijke dieren: nestgedrag, agressie
Metabole stoornissen: lever-/nierprobleem	Angst, irriteerbaarheid, agressie, veranderd slaapritme, verminderde activiteit, rusteloosheid, verwarring
Pijn	Veranderde respons op stimuli, verminderde activiteit, rusteloosheid, vocalisatie, agressie of irriteerbaarheid, zelftrauma
Perifere neuropathie	Zelfmutilatie, irriteerbaarheid/agressie, in cirkels lopen, hyperesthesie
Gastro-intestinale problemen	Likken, polyfagie, picca, coprofagie, winderigheid, rusteloosheid
Urogenitale stoornissen	Incontinentie, polydipsie, gestoord slaapritme
Dermatologische klachten	likdermatitis, nagelbijten, hyperesthesie, zelfmutilatie

IV. ONDERZOEK

1. Materiaal en methoden

Dit onderzoek naar caniene cognitieve dysfunctie is een onderdeel van een grote studie die verschillende klinische takken omvat. Het onderzoek werd uitgevoerd van februari tot juni 2013 aan de Universiteit van Gent, meer bepaald aan de Vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren. De 100 honden die werden opgenomen in de studie waren in principe de eerste 100 die werden aangeboden en die aan de criteria voldeden, hoewel naar het einde toe ook naar het ras gekeken werd en het aantal honden per ras beperkt werd, om de diversiteit optimaal te houden. Aan het onderzoek deden 100 oude honden mee. Selectie gebeurde door reclame via posters in de wachtzaal, refter en auditoria en via professoren van de faculteit diergeneeskunde in Merelbeke, via e-mail aan alle medewerkers van de Universiteit van Gent, via facebook en via mond-aan-mondreclame. Alle eigenaars werden geïnformeerd over de goedkeuring die het ethische comité gaf voor het onderzoek. Om opgenomen te worden in de studie moesten de honden gezond zijn – voor de eigenaar – en een bepaalde leeftijd bereikt hebben, dewelke afhankelijk was van het gewicht van de hond. Deze gewichtsafhankelijke leeftijdscategorieën worden geïllustreerd in tabel 1. Om in aanmerking te komen voor deze studie moesten de honden zich in de grijze of zwarte zone bevinden en aldus behoren tot de senior of geriatrische groep. Om opgenomen te worden in de studie mochten de honden geen medicatie genomen hebben binnen de laatste twee maanden voor het onderzoek, met uitzondering van preventieve medicatie, wat toegestaan was indien het meer dan één week voor het onderzoek gegeven werd.

De eigenaars van de 100 oude honden werden gevraagd om een uitgebreide vragenlijst in te vullen, waarin vragen verwerkt werden over onder andere gezondheid, leefomgeving, dagelijkse activiteit, gedragsveranderingen, voeding, vaccinatiestatus, parasitaire controle en medische voorgeschiedenis. De vragenlijst werd daarna bekeken samen met de eigenaar en eventueel werden bijkomende vragen gesteld. In de bijlage is de volledige vragenlijst terug te vinden die gebruikt werd voor dit uitgebreide onderzoek. Voor de uitgebreide studie werd naast deze vragenlijst ook een algemeen klinisch onderzoek, ophthalmologisch, neurologisch en orthopedisch onderzoek uitgevoerd. Er werd een routine bloed- en urineonderzoek gedaan en de bloeddruk werd gemeten. Daarenboven werd een electrocardiogram en een cardiologische echografie gedaan. Een deel van de vragen uit deze uitgebreide vragenlijst waren meerkeuzevragen over het gedrag dewelke gebruikt werden voor onze studie over caniene cognitieve dysfunctie. Deze vragen zijn gebaseerd op de vragenlijst van Salvin et al (2011). Aan elk mogelijk antwoord werd een score toegekend, die vervolgens vermenigvuldigd werd met een factor die afhankelijk is van de ernst van het bevraagde symptoom. Voor de vragen *a)* tot en met *k)* was deze factor 1. De score van vraag *l)* *In vergelijking met 6 maanden geleden, hoe vaak heeft uw hond moeite om voedsel dat op de grond gevallen is te vinden?* werd vermenigvuldigd met een factor 2 en de score van vraag *m)* *In vergelijking met 6 maanden geleden, hoe vaak is uw hond niet in staat om bekende mensen of huisdieren te herkennen?* werd vermenigvuldigd met een factor 3.

Door het optellen van de scores per antwoord, werd een totaalscore of CCDR bekomen. De CCDR is de som van de scores van de individuele antwoorden. Salvin et al. beschrijft dat een totaalscore van meer dan 50 sterk indicatief is voor cognitieve dysfunctie.

De scores zijn als volgt:

Bij vraag a - g:

1 = nooit

2 = 1x/maand

3 = 1x/week

4 = 1x/dag

5 = > 1x/dag

en bij vraag h - m:

1 = veel minder

2 = beetje minder

3 = evenveel

4 = beetje vaker

5 = veel vaker.

2. Resultaten

Honderd honden namen deel aan de studie. De leeftijd varieerde tussen 4 en 14 jaar, met een mediaan en een gemiddelde van 9 jaar. In tabel 2 is de leeftijdsverdeling te zien.

De groep bestond uit 50 mannelijke en 50 vrouwelijke dieren, waarvan 26 mannelijk intact, 24 mannelijk gecastreerd, 10 vrouwelijk intact en 40 vrouwelijk gesteriliseerd. Het ras, het geslacht, de leeftijd en de CCDR van de individuele honden zijn terug te vinden in tabel 3. De CCDR scores varieerden van 29 tot 44.

Tabel 4 en 5 geven voor elke hond de individuele antwoorden weer. In tabel 6 werden de gegevens van de honden met een CCDR van 35 of hoger gemarkeerd, omdat deze score pas bekomen wordt wanneer op ten minste één vraag een antwoord wordt gegeven dat wijst op de aanwezigheid van een gedragsverandering. Dit zijn 36 honden, wat betekent dat 36% van de honden in ons onderzoek een CCDR heeft van 35 of hoger. In deze groep honden is geen tendens te herkennen in leeftijd, geslacht, ras of dergelijke: De leeftijden variëren van 6 tot 14 jaar. Het zijn 14 teven (1 intact, 13 gesteriliseerd) en 22 reuen (11 intact, 11 gecastreerd) en wat betreft de rassen, gaat het om 19 verschillende rassen en 6 kruisingen.

3. Discussie

Voor deze studie werd de vragenlijst met bijhorende scores gebruikt van Salvin et al (2010). Volgens Salvin is een CCDR van meer dan 50 indicatief voor cognitieve dysfunctie, indien er geen afwijkingen gevonden worden op klinisch, gedrags- en neurologisch onderzoek. In deze studie varieerden de CCDR scores van 29 tot 44, wat betekent dat we bij geen enkele van deze honden kunnen spreken van cognitieve dysfunctie. Dit resultaat is opvallend en onverwacht, aangezien voorgaande studies, zoals die van Salvin et al, reeds aantoonde dat caniene cognitieve dysfunctie sterk ondergediagnosticeerd is. Nochtans werd een zeer groot aantal oude honden onderzocht voor deze studie en zouden de resultaten dus toch representatief moeten zijn.

Opvallend is dat in onze studie meer dan de helft van de honden een CCDR heeft van 34. Deze score wordt bekomen door het antwoord 'nooit' op de eerste 7 vragen, wat betekent dat geen van de bevroegde gedragsveranderingen aanwezig is, en het antwoord 'evenveel' op de volgende 6 vragen, waar gevraagd wordt naar een eventueel verschil met 6 maanden geleden. Wanneer op deze laatste 6 vragen 'evenveel' wordt geantwoord en op de bijhorende vraag uit het eerste deel werd 'nooit' geantwoord, dan wijst de combinatie van deze antwoorden erop dat geen van de bevroegde gedragsveranderingen aanwezig zijn, noch waren.

De hoogste CCDR is 44. Deze score werd gevonden bij twee honden, namelijk een Engelse cocker spaniël, mannelijk gecastreerd, van 9 jaar, en een kruising, mannelijk gecastreerd, van 12 jaar. Dit betekent dat we volgens de scores in deze studie bij geen enkele hond van cognitieve dysfunctie kunnen spreken, aangezien een CCDR van 50 pas zou wijzen op cognitieve dysfunctie. Echter, in welke mate reflecteert de totaalscore de antwoorden? Sommige honden vertonen een bepaald abnormaal gedrag zeer frequent, maar hebben geen andere problemen of gedragsveranderingen. Deze honden zullen dus een lage CCDR hebben, hoewel er toch een uitgesproken gedragsstoornis aanwezig is. Omdat de totaalscore op deze manier misleidend kan zijn, zijn in de bijlage twee tabellen, namelijk tabel 5 en tabel 6, afgebeeld die voor elke hond de individuele antwoorden weergeeft.

De vragenlijst die gebruikt werd voor deze studie werd opgesteld naar analogie met de vragen van Salvin et al. Het grote voordeel van deze vragenlijst is dat er zeer concrete vragen gesteld worden. Dat maakt de vragen ook voor eigenaars duidelijk en bijgevolg gemakkelijker om in te vullen. Een belangrijk nadeel is het tekort aan structuur. Er worden namelijk in een eerste deel enkele vragen gesteld, waarvan in een tweede deel wordt bevroegd of er veranderingen zijn in vergelijking met 6 maanden voordien, maar niet alle vragen uit het eerste deel komen terug in het tweede deel, en vice versa. Dit zorgt ervoor dat niet steeds nuttige informatie bekomen wordt. Een concreet voorbeeld hiervan is de vraag: *in vergelijking met 6m geleden, hoe vaak is uw hond onzindelijk?* Er wordt in eerste instantie niet gevraagd of er problemen zijn wat betreft zindelijkheid of incontinentie. Wanneer men dan vraagt naar de evolutie in de afgelopen 6 maanden, dan kan het antwoord 'evenveel' betekenen dat er geen problemen zijn -en ook niet zijn geweest- met incontinentie, maar het kan

evengoed betekenen dat dit wel een probleem is, maar dat het probleem niet verergerd noch verbeterd is in de laatste 6 maanden.

Een ander nadeel van deze vragenlijst is dat niet alle symptomen van cognitieve dysfunctie aan bod komen. De belangrijkste symptomen van cognitieve dysfunctie kunnen samengevat worden met het acroniem DISHA: **d**esoriëntatie, **i**nteractie met eigenaar, omgeving en andere huisdieren, **s**laappatroon, **h**oeftes in huis doen, **a**nderingen in activiteit. Ook angst is een belangrijke factor bij cognitieve dysfunctie. Uit de vragenlijst van Salvin et al kan informatie bekomen worden over desoriëntatie, met behulp van vragen *a) Hoe vaak loopt uw hond op en neer, in cirkeltjes en/of doelloos in het rond?, b) Hoe vaak staart uw hond wezenloos naar de muur of de grond?, c) Hoe vaak zit uw hond vast achter meubilair en kan hij/zij zich niet omdraaien?, e) Hoe vaak loopt uw hond tegen een muur of deur aan?, g) Hoe vaak heeft uw hond moeite om voedsel dat op de grond gevallen is te vinden?* en daarbij aansluitend *i) In vergelijking met 6 maanden geleden, hoe vaak loopt uw hond nu op en neer, in cirkeltjes en/of doelloos rond?, j) In vergelijking met 6 maanden geleden, hoe vaak staart uw hond wezenloos naar de muur of de grond? en l) In vergelijking met 6 maanden geleden, hoe vaak heeft uw hond moeite om voedsel dat op de grond gevallen is te vinden?*. Wat betreft interactie, zijn de vragen *d) Hoe vaak heeft u het gevoel dat uw hond bekende mensen of huisdieren niet meer herkent?, f) Hoe vaak wenst uw hond niet aangeraakt te worden?* en *m) In vergelijking met 6 maanden geleden, hoe vaak is uw hond niet in staat om bekende mensen of huisdieren te herkennen?* het belangrijkste, en daarenboven kunnen de vragen met betrekking tot desoriëntatie ook een beeld geven van de interactie met de omgeving. Over het slaappatroon is geen enkele vraag, hoewel de vraag over activiteit hieraan gerelateerd kan zijn. *Vraag k) In vergelijking met 6 maanden geleden, hoe vaak is uw hond onzindelijk (urine/ontlasting)?* bevaart zindelijkheid, maar zoals hierboven reeds vermeld, geeft deze vraag geen informatie omdat de vraag een vergelijking inhoudt, zonder dat er gevraagd wordt naar de initiële toestand. Naar activiteit wordt gevraagd in *vraag h) In vergelijking met 6 maanden geleden, hoeveel tijd per dag is uw hond actief?*, maar hierbij geldt dezelfde opmerking als bij de vraag over onzindelijkheid. Er wordt namelijk nergens gevraagd naar de initiële activiteit dus het antwoord op vraag m houdt enkel informatie in over veranderingen de laatste 6 maanden maar niet over de hoeveelheid activiteit op zich. Het is immers onbekend of de hond 6 maanden geleden al dan niet actief was. Het laatste belangrijke symptoom is angst. Hierover wordt geen enkele vraag gesteld. Uit deze kritische reflectie kan besloten worden dat de vragenlijst van Salvin et al voornamelijk gericht is op de problemen in verband met desoriëntatie en interactie, en dat de overige symptomen niet bevaart worden of op zodanige manier bevaart worden dat de antwoorden niet relevant zijn.

Bepaalde andere vragenlijsten laten wel alle symptomen uitgebreid aan bod komen, maar zijn dan weer minder concreet en moeilijker te interpreteren. Een voorbeeld hiervan is de cognitieve dysfunctie checklist van Landsberg (2012), die bijgevoegd is. Voor toekomstige studies zou er een vragenlijst moeten opgesteld worden die alle symptomen op een concrete manier bevaart. Op die manier zal betrouwbare informatie bekomen worden, die op een correcte manier geïnterpreteerd kan worden. Uit

ons onderzoek zouden we immers moeten besluiten dat cognitieve dysfunctie zelden – tot nooit? – voorkomt, aangezien geen enkele hond een CDR boven 50 heeft. De conclusie dat de prevalentie van cognitieve dysfunctie lager is dan gedacht, staat echter lijnrecht tegenover de meeste andere onderzoeken, die op hun beurt concluderen dat cognitieve dysfunctie sterk ondergediagnosticeerd is en dat bijgevolg de prevalentie hoger is dan gedacht (Salvin et al., 2010). Zoals hierboven beschreven heeft de vragenlijst van Salvin et al, die in ons onderzoek gebruikt werd, enkele beperkingen en werden verschillende symptomen over het hoofd gezien. Vandaar dat de conclusie van dit onderzoek niet sterk gefundeerd is en slechts voorzichtig dient geïnterpreteerd te worden.

V. BIJLAGE

1. Tabellen

Tabel 1. Analogie leeftijd mens/huisdier (uit Fortney D.W., 2012)

		Adult Size in Pounds				Human Equivalent Age
		Feline	Canine			
		0-20	21-50	51-120	>120	
	3 years	28	28	29	31	39
	4 years	32	33	34	38	49
	5 years	36	38	39	45	59
	6 years	40	42	44	52	69
	7 years	44	46	49	59	79
	8 years	48	50	54	66	89
	9 years	52	54	59	73	99
	10 years	56	58	64	80	
	11 years	60	62	69	87	
	12 years	64	66	74	94	
	13 years	68	70	79		
	14 years	72	74	84		
	15 years	76	78	89		
	16 years	80	82	94		
	17 years	84	86			
	18 years	88	90			
	19 years	92	94			
	20 years	96				

Age Analogy Chart: W. Fortney, R. Goldston

Adult
 Senior
 Geriatric

Tabel 2. Leeftijdverdeling van de honden in dit onderzoek.

Leeftijd (jaren)	Aantal
4	3
5	3
6	7
7	14
8	15
9	13
10	19
11	9
12	8
13	7
14	2

Tabel 3. Overzicht van 100 honden die deelnamen aan het onderzoek, met desbetreffende CCDR.

studienummer	ras	geslacht	leeftijd	CCDR
1	Curlycoated Retriever	M	7	39
2	Leonberger	VC	6	34
3	Duitse Herder	VC	6	34
4	Labrador Retriever	VC	7	34
5	Engelse Cocker Spaniël	MC	9	44
6	Flatcoated Retriever	M	7	34
7	Shih-Tzu	V	10	34
8	Jack Russel Terrier	VC	10	34
9	Jack Russel Terrier (parson)	VC	8	34
10	Flatcoated Retriever	V	7	34
11	Bordeaux Dog	MC	6	34
12	Dobermann	MC	6	36
13	Beauceron	VC	6	34
14	Teckel	MC	9	34
15	Chihuahua	VC	10	34
16	Pinscher	M	8	34
17	Miniatur Bull Terrier	V	7	34
18	Flatcoated Retriever	V	7	30
19	Husky	MC	7	34

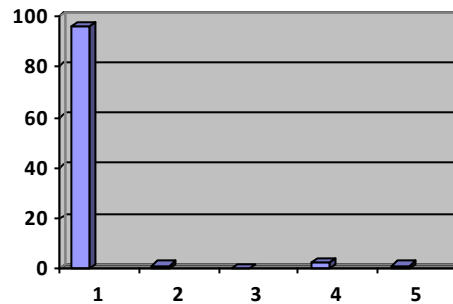
20	IJslandse herdershond	MC	7	34
21	Jack Russel Terrier	VC	10	34
22	Engelse Cocker Spaniël	M	9	35
23	Braziliaanse Dog	M	5	34
24	Beagle	VC	8	36
25	West Highland White Terrier	VC	10	34
26	Maltezer	VC	8	35
27	Tibetaanse Spaniel	MC	9	35
28	Border Collie	VC	8	34
29	Golden Retriever	VC	7	34
30	Leonberger	M	4	34
31	Berner Sennenhond	M	7	34
32	Bichon Frisé	MC	8	34
33	Sint Bernard	V	5	34
34	Leonberger	M	4	34
35	Leonberger	M	5	34
36	Maltezer	VC	10	34
37	Kruising	VC	8	29
38	Border Collie	VC	7	34
39	Zwitterse Witte herder	VC	7	34
40	Beagle	VC	9	37
41	Leonberger	V	4	33
42	Border Collie	V	9	34
43	Kruising	MC	12	44
44	Kruising	M	11	34
45	Jack Russel Terrier	VC	14	36
46	Golden Retriever	M	11	35
47	Golden Retriever	VC	11	35
48	Golden Retriever	VC	13	39
49	Labrador Retriever	VC	10	34
50	Engelse Cocker Spaniël	V	11	34
51	Newfoundlander	M	6	36
52	Jack Russel Terrier	M	14	35
53	Kruising	M	8	36
54	Kruising	MC	8	36
55	Golden Retriever	M	9	34
56	Tibetaanse Terrier	V	12	36
57	Golden Retriever	M	11	34
58	Kruising	VC	10	34
59	Kruising	M	13	34
60	Zwitterse Witte herder	V	10	34
61	Duitse Herder	M	12	34

62	Labrador Retriever	MC	9	36
63	Kruising	VC	10	37
64	Bedlington Terrier	VC	12	37
65	Kruising	MC	10	34
66	Bordeaux Dog	MC	10	34
67	Chihuahua	MC	11	34
68	Duitse Herder	VC	8	34
69	Kruising	VC	13	34
70	Kruising	VC	9	34
71	Kruising	VC	9	34
72	Mechelse Herder	VC	8	35
73	Kruising	VC	9	34
74	Leonberger	MC	8	34
75	Golden Retriever	M	10	36
76	Kruising	MC	11	38
77	Kruising	MC	10	34
78	Border Collie	M	11	35
79	Manchester Terrier	MC	8	37
80	Border Collie	VC	13	38
81	Jack Russel Terrier	VC	13	42
82	Jack Russel Terrier	VC	12	37
83	Kruising	MC	13	36
84	Border Collie	MC	12	35
85	Bullmastiff	MC	7	34
86	Duitse Dog	M	6	36
87	Beagle	M	10	33
88	Teckel	MC	12	34
89	Sint Bernard	VC	9	34
90	Sint Bernard	VC	7	38
91	Leonberger	VC	8	34
92	Beagle	MC	9	34
93	Border Collie	VC	10	34
94	Beagle	M	10	39
95	Duitse Pinscher	MC	11	35
96	Kelpie	VC	10	34
97	Tervuerense Herder	M	13	36
98	Flatcoated Retriever	M	8	34
99	Golden Retriever	VC	10	34
100	Jack Russel Terrier	M	12	34

Tabel 4. De verdeling van de scores per vraag

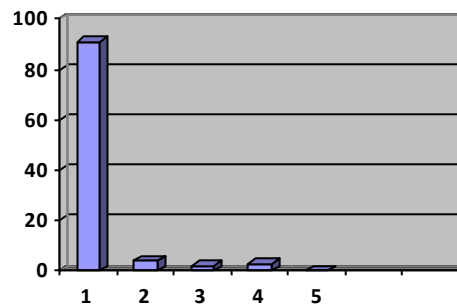
Vraag a. hoe vaak loopt uw hond op en neer, in cirkeltjes en/of doelloos in het rond?

Score	Aantal
1	96
2	1
3	0
4	2
5	1



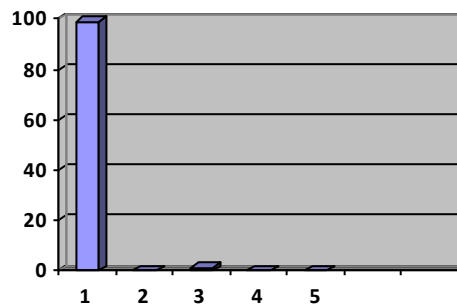
Vraag b. Hoe vaak staart uw hond wezenloos naar de muur of de grond?

Score	Aantal
1	91
2	4
3	2
4	3
5	0



Vraag c. Hoe vaak zit uw hond vast achter meubilair en kan hij/zij zich niet omdraaien?

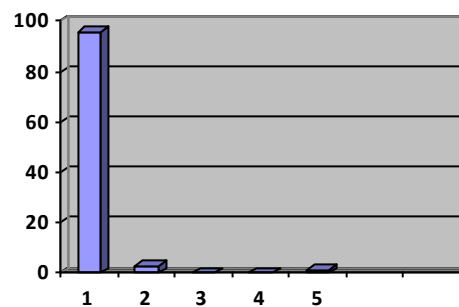
Score	Aantal
1	99
2	0
3	1
4	0
5	0



Vraag d. Hoe vaak heeft u het gevoel dat hond bekende mensen of huisdieren niet meer herkent?

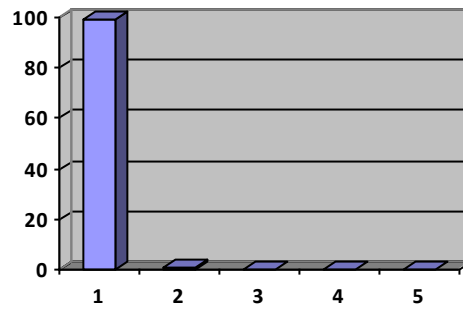
uw

Score	Aantal
1	96
2	3
3	0
4	0
5	1



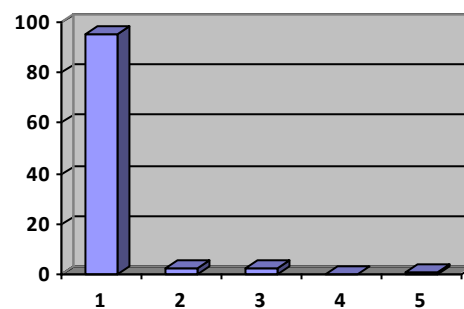
Vraag e. Hoe vaak loopt uw hond tegen een muur of een deur aan?

Score	Aantal
1	99
2	1
3	0
4	0
5	0



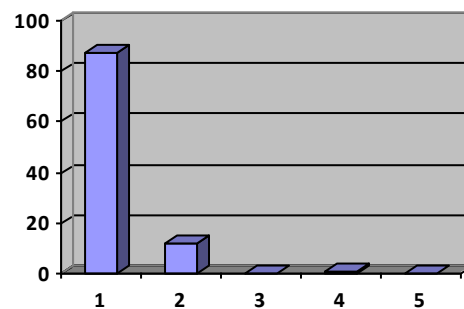
Vraag f. Hoe vaak wenst uw hond niet aangeraakt te worden?

Score	Aantal
1	95
2	2
3	2
4	0
5	1



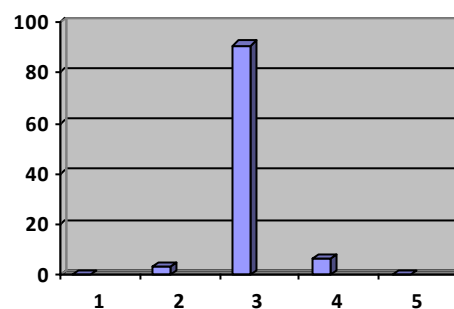
Vraag g. Hoe vaak heeft uw hond moeite om voedsel dat op de grond gevallen is te vinden?

Score	Aantal
1	87
2	12
3	0
4	1
5	0



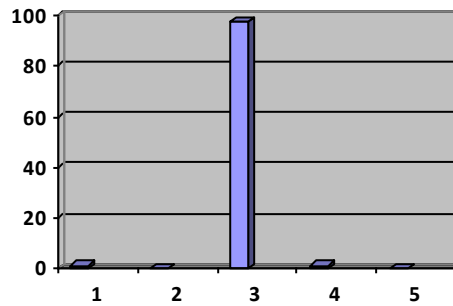
Vraag h. In vergelijking met 6 maanden geleden, hoeveel tijd per dag is uw hond actief?

Score	Aantal
1	0
2	3
3	91
4	6
5	0



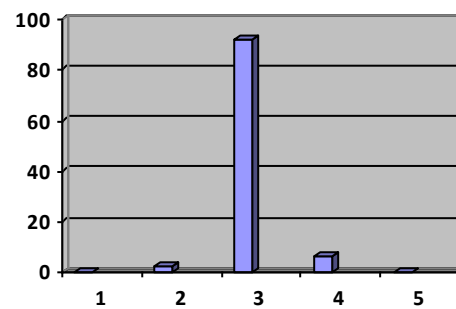
Vraag i. In vergelijking met 6 maanden geleden, hoe vaak loopt uw hond nu op en neer, in cirkeltjes en/of doelloos in het rond?

Score	Aantal
1	1
2	0
3	98
4	1
5	0



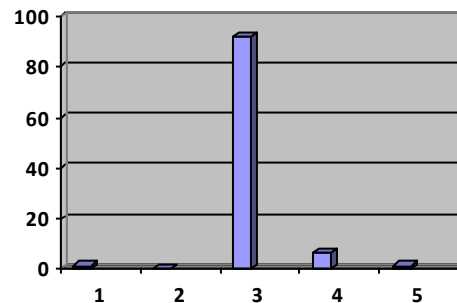
Vraag j. In vergelijking met 6 maanden geleden, hoe vaak staart uw hond wezenloos naar de muur of de grond?

Score	Aantal
1	0
2	2
3	92
4	6
5	0



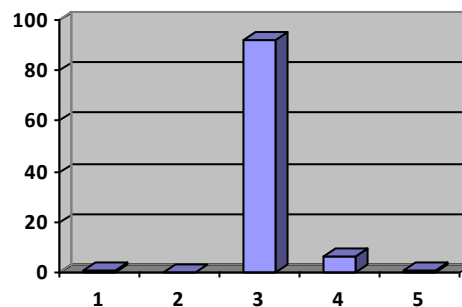
Vraag k. In vergelijking met 6 maanden geleden, hoe vaak is uw hond onzindelijk (urine/ontlasting)?

Score	Aantal
1	1
2	0
3	92
4	6
5	1



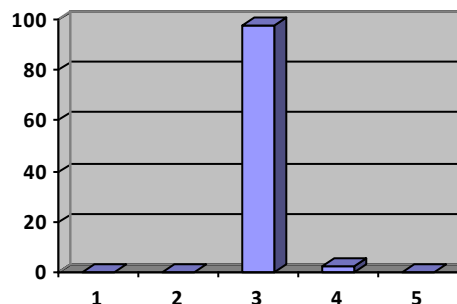
Vraag l. In vergelijking met 6 maanden geleden, hoe vaak heeft uw hond moeite om voedsel dat op de grond gevallen is te vinden?

Score	Aantal
1	1
2	0
3	92
4	6
5	1



Vraag m. In vergelijking met 6 maanden geleden, hoe vaak is uw hond niet in staat om bekende mensen of huisdieren te herkennen?

Score	Aantal
1	0
2	0
3	98
4	2
5	0



Tabel 5. Afzonderlijke resultaten van de meerkeuzevragen. De CCDR scores van 35 en hoger zijn geel gemarkeerd. Hond nummer 5 was nog maar 2 maanden in het bezit van de huidige eigenaar dus de vragen met 'vergelijk met 6 maanden geleden' zijn bij deze hond slechts gebaseerd op de situatie van 2 maanden geleden, vandaar dat de antwoorden daar tussen haakjes staan.

Studie- Nummer hond	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l (x2)	m (x3)	CCDR
	1	1	1	1	1	1	5	2	3	3	3	3	3	3
2	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
3	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
4	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
5	1	1	1	5	1	1	2	(3)	(3)	(3)	(3)	(4)	(4)	44
6	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
7	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
8	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
9	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
10	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
11	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
12	1	3	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	36
13	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
14	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
15	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
16	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
17	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
18	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	1	3	30
19	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
20	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34

21	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
22	1	1	1	1	1	1	2	3	3	3	3	3	3	35
23	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
24	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	4	3	36
25	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
26	1	1	1	1	1	2	1	3	3	3	3	3	3	35
27	1	1	1	1	2	1	1	3	3	3	3	3	3	35
28	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
29	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
30	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
31	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
32	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
33	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
34	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
35	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
36	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
37	1	1	1	1	1	1	1	3	1	2	1	3	3	29
38	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
39	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
40	1	3	1	1	1	1	2	3	3	3	3	3	3	37
41	1	1	1	1	1	1	1	3	3	2	3	3	3	33
42	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
43	4	4	1	2	1	1	1	4	4	4	3	3	3	44
44	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
45	1	1	1	1	1	1	2	2	3	3	5	3	3	36
46	1	2	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	35
47	1	1	1	1	1	1	1	4	3	3	3	3	3	35
48	1	1	3	1	1	1	2	3	3	3	3	4	3	39
49	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
50	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
51	1	1	1	1	1	3	1	3	3	3	3	3	3	36
52	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	4	3	3	35
53	1	1	1	1	1	1	2	3	3	3	4	3	3	36
54	1	1	1	2	1	1	2	3	3	3	3	3	3	36
55	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
56	1	1	1	1	1	1	1	4	3	3	4	3	3	36
57	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
58	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
59	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
60	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34

61	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
62	1	1	1	1	1	1	2	2	3	3	3	4	3	36
63	2	2	1	1	1	1	1	4	3	3	3	3	3	37
64	1	2	1	1	1	1	1	3	3	4	4	3	3	37
65	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
66	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
67	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
68	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
69	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
70	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
71	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
72	1	2	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	35
73	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
74	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
75	1	1	1	1	1	1	2	4	3	3	3	3	3	36
76	1	4	1	1	1	1	1	3	3	4	3	3	3	38
77	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
78	1	1	1	1	1	1	1	3	3	4	3	3	3	35
79	4	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	37
80	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	5	3	38
81	1	1	1	2	1	1	4	3	3	4	3	3	4	42
82	1	1	1	1	1	3	2	3	3	4	3	3	3	37
83	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	4	3	36
84	1	1	1	1	1	1	1	3	3	4	3	3	3	35
85	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
86	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	4	3	36
87	1	1	1	1	1	1	1	2	3	3	3	3	3	33
88	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
89	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
90	5	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	38
91	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
92	1	1	1	1	?	1	1	3	3	3	3	3	3	34
93	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
94	1	4	1	1	1	1	2	3	3	3	4	3	3	39
95	1	1	1	1	1	2	1	3	3	3	3	3	3	35
96	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
97	1	1	1	1	1	1	1	4	3	3	4	3	3	36
98	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
99	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34
100	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	34

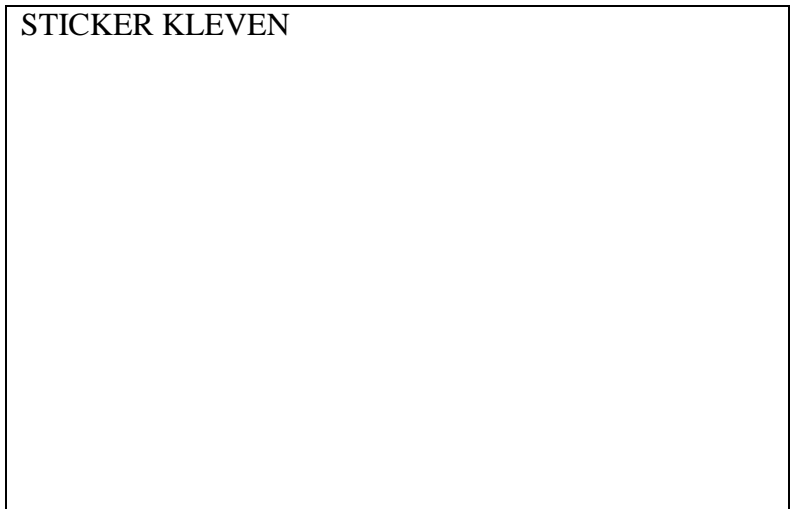
Tabel 6. Checklist van Landsberg.

Table 1 CDS checklist ¹		
Signs: DISHAAL	Age First Noticed	Score 0–3 ^a
D: Disorientation/Confusion—Awareness—Spatial orientation Gets stuck or cannot get around objects Stares blankly at walls or floor Decreased recognition of familiar people/pets Goes to wrong side of door; walks into door/walls Drops food/cannot find Decreased response to auditory or visual stimuli Increased reactivity to auditory or visual stimuli (barking)		
I: Interactions—Social Relationships Decreased interest in petting/avoids contact Decreased greeting behavior In need of constant contact, overdependent, “clingy” Altered relationships other pets—less social/irritable/aggressive Altered relationships with people—less social/irritable/aggressive		
S: Sleep–Wake Cycles; Reversed Day/Night Schedule Restless sleep/waking at nights Increased daytime sleep		
H: Housesoiling (Learning and Memory) Indoor elimination at sites previously trained Decrease/loss of signaling Goes outdoors, then returns indoors and eliminates Elimination in crate or sleeping area		
A: Activity—Increased/Repetitive Pacing/wanders aimlessly Snaps at air/licks air Licking owners/household objects Increased appetite (eats quicker or more food)		
A: Activity—Apathy/Depressed Decreased interest in food/treats Decreased exploration/activity/play Decreased self-care (hygiene)		
A: Anxiety Vocalization, restlessness/agitation Anxiety, fear/phobia to auditory or visual stimuli Anxiety, fear/phobia of places (surfaces, locations) Anxiety/fear of people Separation anxiety		
L: Learning and Memory—Work, Tasks, Commands Decreased ability to perform learned tasks, commands Decreased responsiveness to familiar commands and tricks Inability/slow to learn new tasks		

Score: 0 _ none; 1 _ mild; 2 _ moderate; 3 _ severe.

2. Volledige vragenlijst: In het rood kunnen de vragen teruggevonden worden die voor onze studie werden gebruikt.

STICKER KLEVEN



Datum:

Hoe is de algemene gezondheidstoestand van uw hond?

.....
.....
.....

Is het algemeen een actief of eerder een passief dier? Is dit veranderd ten opzichte van vroeger?

.....
.....
.....

Levensomgeving?

- Stad
- Platteland
- Andere:.....

Levenswijze?

- Er wordt mee gewandeld
- Kan zelf naar buiten
- Andere:

- Enkel binnen
- Buitenshuis
- Regelmatig in tuin gelaten voor behoeftes

Hoeveel wandelingen doet u per dag en hoe lang?

.....
.....
.....

Heeft u gedragsveranderingen opgemerkt? Zo ja, beschrijf.

.....
.....
.....

- hoe vaak loopt uw hond op en neer, in cirkeltjes en/of doelloos in het rond?
 Nooit 1x/maand 1x/week 1x/dag >1x/dag
- Hoe vaak staart uw hond wezenloos naar de muur of de grond?
 Nooit 1x/maand 1x/week 1x/dag >1x/dag
- Hoe vaak zit uw hond vast achter meubilair en kan hij/zij zich niet omdraaien?
 Nooit 1x/maand 1x/week 1x/dag >1x/dag
- Hoe vaak heeft u het gevoel dat uw hond bekende mensen of huisdieren niet meer herkent?
 Nooit 1x/maand 1x/week 1x/dag >1x/dag
- Hoe vaak loopt uw hond tegen een muur of een deur aan?
 Nooit 1x/maand 1x/week 1x/dag >1x/dag
- Hoe vaak wenst uw hond niet aangeraakt te worden?
 Nooit 1x/maand 1x/week 1x/dag >1x/dag
- Hoe vaak heeft uw hond moeite om voedsel dat op de grond gevallen is te vinden?
 Nooit 1-30% vd tijd 31-60% vd tijd 61-99% vd tijd Altijd
- In vergelijking met 6 maanden geleden, hoeveel tijd per dag is uw hond actief?
 Veel meer Beetje meer Evenveel Beetje minder Veel minder

Voor onderstaande vragen: indien geen problemen: ‘evenveel’ aanduiden

- In vergelijking met 6 maanden geleden, hoe vaak loopt uw hond nu op en neer, in cirkeltjes en/of doelloos in het rond?
 Veel minder Beetje minder Evenveel Beetje vaker Veel vaker
- In vergelijking met 6 maanden geleden, hoe vaak staart uw hond wezenloos naar de muur of de grond?
 Veel minder Beetje minder Evenveel Beetje vaker Veel vaker
- In vergelijking met 6 maanden geleden, hoe vaak is uw hond onzindelijk (urine/ontlasting)?
 Veel minder Beetje minder Evenveel Beetje vaker Veel vaker
- In vergelijking met 6 maanden geleden, hoe vaak heeft uw hond moeite om voedsel dat op de grond gevallen is te vinden?
 Veel minder Beetje minder Evenveel Beetje vaker Veel vaker
- In vergelijking met 6 maanden geleden, hoe vaak is uw hond niet in staat om bekende mensen of huisdieren te herkennen?
 Veel minder Beetje minder Evenveel Beetje vaker Veel vaker
- In te vullen door dierenarts: totale CCDR=

Zijn er nog andere dieren in huis? Zo ja, welke en hoeveel.

Neen

Ja

Welke en hoeveel?

Verloopt het eten normaal? Niet meer of minder dan anders? Indien abnormaliteiten, specificeer (hoeveelheid, hoe lang al, evolutie, ...).

.....
.....
.....

Verloopt het drinken normaal? Niet meer of minder dan anders? Indien abnormaliteiten, specificeer (hoeveelheid, hoe lang al, evolutie, ...).

.....
.....
.....

Verloopt het urineren normaal? Is er persen bij het plassen? Zet hij/zij zich nog in normale positie?

.....
.....
.....

Verloopt het ontlasten normaal? Is er persen bij het ontlasten? Zet hij/zij zich nog in normale positie?

.....
.....
.....

Heeft uw hond recent last gehad van braken?

Neen

Ja

Wanneer?.....

Frequentie?.....

Beschrijving.....

Werd er een behandeling ingesteld, welk middel?.....

.....

Heeft uw hond recent last gehad van diarree?

Neen

Ja

Wanneer?.....

Frequentie?.....

Beschrijving.....

Werd er een behandeling ingesteld, welk middel?.....

.....

Heeft uw hond last van hoesten, niezen of neusvloei?

Neen

Ja

Wanneer?.....

Frequentie?.....

Omschrijf

productief

niet productief, droog

bij rust

bij inspanning

.....
Werd er een behandeling ingesteld, welk middel?.....

.....
Heeft u de indruk dat uw hond sneller moe is bij (matige) inspanning? Gaat hij/zij sneller neerliggen?

.....
Heeft uw hond soms een versnelde en/of bemoeilijkte ademhaling? In rust en/of bij inspanning?

.....
Welke voeding krijgt uw hond?

- Industriële voeding? Merk+ type:
- Korrels/blikvoeding.....
- Huishouddieet.....
- Hoeveelheid.....
- Frequentie.....
- Ad libitum?.....
- Recente veranderingen?.....
- Extra's:.....

Is het gewicht van uw hond stabiel? Specificeer.

.....
Heeft uw hond recent (afgelopen 2 maanden) nog medicatie moeten innemen? Zo ja, welke,

Neen

Ja

Welk product?

Wanneer?.....

Hoelang?.....

Zijn vaccinatie en ontworming in orde en gebeuren ze op regelmatige basis?

Neen

Ja

Wanneer werden ze voor het laatst gegeven?

Frequentie?.....

Welk product?.....

Wordt er behandeld tegen vlooien, teken, ...?

Neen

Ja

Wanneer werden ze voor het laatst gegeven?

Frequentie?.....

Welk product?.....

Poets u de tanden van uw hond? Zoja, hoe vaak?

.....
.....

Is uw hond ooit in het buitenland geweest?

Neen

Ja

Waar?.....

Wanneer?.....

Belangrijke medische voorgeschiedenis? (ziekte, operaties, trauma/wondes, medicatie)

.....
.....
.....
.....

Laatste bezoek bij de dierenarts? Frequentie?

.....
.....

Is het dier in het verleden al onderzocht voor hypertensie of hartruis? Zo ja, wat was de uitslag ?

Neen

Ja

Wanneer?.....

Wat was de uitslag?.....

.....

Is er in het verleden al een bloedonderzoek uitgevoerd?

Neen

Ja

Wanneer?.....

Welk onderzoek?.....

Welke afwijkingen?.....

.....

Is er in het verleden al een echocardiografie uitgevoerd?

Neen

Ja

Wanneer?.....

Waarom?.....

Welke afwijkingen?.....

.....

Wie is uw vaste dierenarts? Werden bovenstaande onderzoeken bij hem/haar uitgevoerd? Mag deze gecontacteerd worden voor de uitslag?

.....

.....

.....

VI. REFERENTIES

Adams B., Chan A., Callahan H., Siwak C., Tapp D., Ikeda-Douglas C., Atkinson P., Head E., Cotman C.W., Milgram N.W. (2000). Use of a delayed non-matching to position task to model age-dependent cognitive decline in the dog. *Behavioural brain research*, 108, 47-56

Anderson J.G., Washabau R.J. (1992). Icterus. *Compendium on continuing education for the practicing veterinarian*, 14, 1045-1059

Araujo J.A., Studzinski C.M., Milgram N.W. (2005). Further evidence for the cholinergic hypothesis of aging and dementia from the canine model of aging. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 29, 411-422

Badino P., Odore R., Bergamasco L., Barbero R., Osella M.C., D'Angelo A., Re G., Girardi C. (2013). Concentrations of platelet α_2 -adrenoreceptors, lymphocyte muscarinic receptors, and blood monoamines in dogs (*Canis familiaris*) affected by canine cognitive dysfunction syndrome. *Journal of veterinary behaviour: clinical applications and research*, 8, 146-153

Bartus R.T. (2000). On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: lessons learned and lessons forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. *Experimental Neurology*, 163, 495-529

Beard C.M., Waring S.C., O'Brien P.C., Kurland L.T., Kokmen E. (1998). Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer's disease: a case-control study in Rochester, Minnesota, 1980 through 1984. *Mayo clinic proceedings*, 73(10), 951-5

Bennett S. (2012). Cognitive dysfunction in dogs: pathologic neurodegeneration or just growing older? *The veterinary journal*, 194, 141-142

Borràs D., Ferrer I., Pumarola M. (1999). Age-related changes in the brain of the dog. *Veterinary pathology*, 36, 202-211

Bosch M.N., Gimeno-Bayon J., Pugliese M., Rodriguez M.J., Mahy N. (2011). An A β vaccine for canine cognitive dysfunction syndrome and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7, S477

Colle M.-A., Hauw J.-J., Crespeau F., Uchihara T., Akiyama H., Checler F., Pageat P., Duykaerts C. (2000) Vascular and parenchymal A β deposition in the aging dog: correlation with behaviour. *Neurobiology of aging*, 21, 695-704

Cotman C.W., Head E., Muggenburg B.A., Zicker S., Milgram N.W. (2002). Brain aging in the canine: a diet enriched in antioxidants reduces cognitive dysfunction. *Neurobiology of aging*, 23, 809-818

Cook C.I. and Yu B.P. (2001). Iron accumulation in aging: modulation by dietary restriction. *Mech. Ageing dev.*, 102, 1-13

Du Clos T.W. (2013). Pentraxins: structure, function, and role in inflammation. *ISRN Inflammation*, 2013, 379040

Duan H., Wearne S.L., Rocher A.B., Macedo A., Hof P.R. (2003). Age-related dendritic and spine changes in corticocortically projecting neurons in macaque monkeys. *Cereb. Cortex*, 13, 950-961

Fast R., Schütt T., Toft N., Moller 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, 822-829

Golembiowska K., Konieczny J., Ossowska K., Wolfarth S. (2002). The role of striatal metabotropic glutamate receptors in degeneration of dopamine neurons. *Amino acids*, 23, 199-205

Golini L., DMV, MSc(Behavior), Colangeli R., DMV, Tranquillo V., DMV, Mariscoli M., DMV, DECVN (2009). Association between neurologic and cognitive dysfunction signs in a sample of aging dogs. *Journal of veterinary behaviour: clinical applications and research*, 4, 25-3

Gunn-Moore D.A. (2011). Cognitive dysfunction in cats: clinical assessment and management. *Topics in companion animal medicine*, 26, 17-24

Head E. (2011). Neurobiology of the aging dog. *Age (Dordr.)*, 33(3), 485-496

Head E., Callahan H., Cummings B.J., Cotman C.W., Ruehl W.W., Muggenburg B.A., Milgram N.W. (1997) Open field activity and human interaction as a function of age and breed in dogs. *Physiology & behaviour*, 62, 963-971

Head E., Liu J., Hagen T.M., Muggenburg B.A., Milgram N.W., Ames B.N., Cotman C.W. (2002)/ Oxidative damage increases with age in a canine model of human brain aging. *Journal of neurochemistry*, 82 375-381

Head E., Milgram N.W., Cotman C.W. (2005). Neurobiological Models of aging in the dog and other vertebrate species. *Functional neurobiology of aging*, 30, 457-568

Herrmann N., Lanctôt K.L., Khan L.R., Hon B.Sc. (2004). The role of norepinephrine in the behavioural and psychocological symptoms of dementia. *The journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 16, 261-276

Johnstone E.M., Chaney M.O., Norris F.H., Pascual R., Little S.P. (1991). Conservation of the sequence of the Alzheimer's disease amyloid peptide in dog, polar bear and five other mammals by cross-species polymerase chain reaction analysis. *Molecular brain research*, 10, 299-305

Kelly K.M., Nadon N.L., Morrison J.H., Thibault O., Barnes C.A., Blalock E.M. (2006). The neurobiology of aging. *Epilepsy research*, 68S, S5-S20

Kuroki K., Uchida K., Kiatipattanasakul W., Nakamura S., Yamaguchi R., Nakayama H., Doi K., Tateyama S. (1997) Immunohistochemical detection of tau proteins in various non-human animal brains. *Neuropathology*, 17, 174-180

Landsberg G. (2005). Therapeutic agents for the treatment of cognitive dysfunction syndrome in senior dogs. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 29, 471-479

Landsberg G.M., Denenberg S., Araujo J.A. (2010). Cognitive dysfunction in cats: a syndrome we used to dismiss as 'old age'. *Journal of feline medicine & surgery*, 12, 837-848

Landsberg G., Nichol J., Araujo J.A. (2012). Cognitive dysfunction syndrome: a disease of canine and feline brain aging. *Veterinary clinics of North America: small animal practice*, 42, 749-768

McGeer P.L., Schulzer M., McGeer E.G. (1996). Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease. *Neurology*, 47, 425-432

Milgram N.W., Zicker S.C., Head E., Muggenburg B.A., Murphey H., Ikeda-Douglas C.J., Cotman C.W. (2002). Dietary enrichment counteracts age-associated cognitive dysfunction in canines. *Neurobiology of aging*, 23, 737-745

Milgram N.W., Siwak-Tapp C.T., Araujo J., Head E. (2006). Neuroprotective effects of cognitive enrichment. *Ageing research reviews*, 5, 354-369

Nippak P.M.D., Mendelson J., Muggenburg B., Milgram N.W. (2007). Enhanced spatial ability in aged dogs following dietary and behavioural enrichment. *Neurobiology of learning and memory*, 87, 610-623

Opii W.O., Joshi G., Head E., Milgram N.W., Muggenburg B.A., Klein J.B., Pierce W.M., Cotman C.W., Butterfield D.A. (2008). Proteomic identification of brain proteins in the canine model of human aging

following a long-term treatment with antioxidants and a program of behavioural enrichment: relevance to Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 29, 51-70

Osella M.C., 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, 297-310

Poon H.F., Shepherd H.M., Reed T.T., Calabrese V., Stella A.-M. G., Pennisi G., Cai J., Pierce W.M., Klein J.B., Butterfield D.A. (2006). Proteomics analysis provides insight into caloric restriction mediated oxidation and expression of brain proteins associated with age-related impaired cellular processes: mitochondrial dysfunction, glutamate dysregulation and impaired protein synthesis. *Neurobiology of aging*, 27, 1020-1034

Pugliese M., Gangitano C., Ceccariglia S., Carrasco J.L., Del Fa A., Rodriguez M.J., Michetti F., Mascort J., Mahy N. (2007). Canine cognitive dysfunction and the cerebellum: acetylcholinesterase reduction, neuronal and glial changes. *Brain research*, 1139, 85-94

Richards M., Shipley B., Fuhrer R., Wadsworth M.E. (2004). Cognitive ability in childhood and cognitive decline in mid-life: longitudinal birth cohort study. *BMJ*, 328, 552-557

Rosado B., Gonzalez-Martinez A., Pesini P., Garcia-Belenguer S., Palacio J., Villegas A., Suarez M.-L., Santamarina G., Sarasa M. (2012). Effect of age and severity of cognitive dysfunction on spontaneous activity in pet dogs – part 1: locomotor and exploratory behaviour. *The veterinary journal*, 194, 189-195

Rosado B., Gonzalez-Martinez A., Pesini P., Garcia-Belenguer S., Palacio J., Villegas A., Suarez M.-L., Santamarina G., Sarasa M. (2012). Effect of age and severity of cognitive dysfunction on spontaneous activity in pet dogs – part 2: social responsiveness. *The veterinary journal*, 194, 196-201

Rumble B., Retallack R., Hilbich C., Simms G., Multhaup G., Martins R., Hockey A., Montgomery P., Beyreuther K., Masters C.M. (1989) Amyloid A4 protein and its precursor in Down's syndrome and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 320, 1446-1452

Salvin H.E., McGreevy P.D., Sanchdev S., Valenzuela M.J. (2010). Under diagnosis of canine cognitive dysfunction: a cross-sectional survey of older companion dogs. *The veterinary journal*, 184, 277-281

Salvin H.E., McGreevy P.D., Sanchdev S., Valenzuela M.J. (2011). The canine cognitive dysfunction rating scale (CCDR): A data-driven and ecologically relevant assessment tool. *The veterinary Journal*, 188, 331-336

Schmidt R., Schmidt H., Curb J.D., Masaki K., White L.R., Launer L.J. (2002). Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia aging study. *Ann.neurology*, 52(2), 168-74

Stewart W.F., Kawas C., Corrada M., Metter E.J. (1997). Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology*, 48(3), 626-632

Studzinski C.M., Araujo J.A., Milgram N.W. (2005). The canine model of human cognitive aging and dementia: pharmacological validity of the model for assessment of human cognitive-enhancing drugs. *Progressive Neuropsychopharmacological biological psychiatry*, 29(3), 489-498

Su M.-Y., Head E., Brooks W.M., Wang Z., Muggenberg B.A., Adam G.E., Sutherland R.J., Cotman C.W., Nalcioglu O. (1998). Mr Imaging of anatomic and vascular characteristics in a canine model of human aging. *Neurobiol. Aging*, 19, 479-485

Tapp P.D., Siwak C.T., Gao F.Q., Chiou J., Black S.E., Head E., Muggenburg B.A., Cotman C.W., Milgram N.W., Su M. (2004). Frontal lobe volume, function, and β -amyloid pathology in a canine model of aging. *The journal of neuroscience*, 24, 8205-8213

Thal D.R., MD, Rüb U., MD, Orantes M., MD, Braak H., MD (2002). Phases of A β -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, 58, 1791-1800

Tohgi H., Abe T., Takahashi S., Kimura M., Takahashi J., Kikuchi T. (1992). Concentrations of serotonin and its related substances in the cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer type dementia. *Neuroscience Letters*, 141, 9-12

Vermeer S.E., Prins N.D., den Heijer T., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M.M.B. (2003). Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *The new England journal of medicine*, 348, 1215-1222

Weaver J.D., Huang M.-H., Albert M., Harris T., Rowe J.W., Seeman T.E. (2002). Interleukin-6 and risk of cognitive decline. *Neurology*, 59(3), 371-378

Wegiel J., Wisniewski H.M., Dziewiatkowski J., Tarnawski M., Nowakowski J., Dziewiatkowska A., Soltysiak Z. (1995). The origin of amyloid in cerebral vessels of aged dogs. *Brain research*, 705, 225-234

Whalley L.J., Starr J.M., Athawes R., Hunter D., Pattie A., Deary I.J. (2000). Childhood mental ability and dementia. *Neurology*, 55, 1455-1459

Yaffe K., Lindquist K., Penninx B.W., Simonsick E.M., Pahor M., Kritchevsky S., Launer L., Kuller L., Rubin S., Harris T. (2003). Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology*, 61(1), 76-80