



Disfunzione Cognitiva del cane

V.Bianchini – G.di Nunzio

www.nsgs.it (National Sanitary Gathering of Studies)

INTRODUZIONE

La speranza di vita dei carnivori domestici è aumentata significativamente, soprattutto in questi ultimi anni, grazie ai progressi realizzati dalla medicina veterinaria, al miglioramento della situazione igienica e, soprattutto, ad una alimentazione più attenta alle esigenze del paziente anziano.

Il cane viene considerato vecchio quando arriva al 70-80% della durata della vita. Nel 1991 uno studio effettuato dall'AVMA (American Veterinari Medical Association) ha valutato che la percentuale di cani con età superiore ai 6 anni è circa il 47% della popolazione canina. Di conseguenza, accanto a patologie prevedibili, comparse con l'invecchiamento del cane (insufficienza cardiaca e renale, artrosi o certe affezioni neoplastiche), vi sono incrementi molto significativi delle cosiddette **“Turbe da comportamento”**. Come accade per gli anziani della specie umana può non essere facile stabile il confine tra una manifestazione fisiologica ed una patologica. E' chiaro che la vecchiaia porta ad un rallentamento delle attività

psico-motorie (indifferenza agli stimoli esterni e/o scarso adattamento alle nuove situazioni) ma questo tuttavia non deve comportare né alla perdita dei comportamenti acquisiti (zone dove generalmente il cane dorme o effettua i proprio bisogni). Circa il 70% delle forme di demenza progressiva nel cane adulto è causato da questa sindrome molto simile al morbo di alzheimer dell'uomo. Si manifesta inizialmente con amnesie e perdita di comportamenti abituali (disorientamento, pica, non risponde al suo nome e spesso non riconosce persone familiari). La demenza viene definita come un declino progressivo delle facoltà mentali rispetto ad un livello precedente. Sebbene generalmente siano predominanti gli effetti sulla memoria (soprattutto la memoria recente), tutte le funzioni corticali possono essere coinvolte, risultandone: disorientamento e incoordinazione.

Il deterioramento cerebrale che ne deriva è inizialmente modesto, clinicamente non manifesto e spesso compensato. Col procedere dell'età, tale processo tende gradualmente a corredarsi di segni clinici.

E' possibile che alcune di queste manifestazioni rimangano nei limiti fisiologici e non siano, quindi, incompatibili con una normale vita del cane. Alte volte, però, può accadere che la progressiva degenerazione delle strutture nervose porti ad una alterazione della sfera umorale e cognitiva con gravi ripercussioni sociali.

Questa "omissione" dei primi segni clinici (cognitivi, comportamentali ed emozionali) legati all'invecchiamento si rivela piuttosto grave; tali disturbi, infatti, essendo progressivi per natura, vanno inevitabilmente incontro ad un crescendo sintomatologico, sempre più difficilmente controllabile da un

punto di vista terapeutico, e talmente “pesante” sia per l’animale che per il proprietario, da indurre spesso a considerare l’eutanasia. La scuola dei comportamentalisti Europei (appartenti alla ESVCE - European Society of Veterinary Clinical Ethology) identifica 3 principali categorie di disturbi legati all’invecchiamento cerebrale: quelli che interessano i comportamenti sociali, che si identificano essenzialmente nell’**iperaggressività del cane anziano**; quelli prettamente **cognitivi**, corrispondenti alla **sindrome confusionale del cane anziano**; quelli **timici**, comprendenti la **depressione da involuzione** e la **distimia**, nella cui patogenesi entrano in gioco, oltre all’invecchiamento cerebrale, anche lesioni intracraniche e disendocrinie.

Dal punto di vista strettamente anatomico con l’invecchiamento si riscontrano spesso in un cane con sindrome da disfunzione cognitiva un certo ispessimento delle meningi, dilatazione dei ventricoli, gliosi, placche diffuse), e neurochimiche (apoptosi neuronale, deposizione di lipofusina e di proteina beta-amiloide, aumento di stress ossidativo).

In particolare, è l’accumulo di proteina beta-amiloide ad essere direttamente connesso alle manifestazioni cliniche dei disordini cognitivo-comportamentali dell’anziano. È noto da tempo che nei cani e nei gatti anziani si verifica un deposito di proteina beta-amiloide nell’ippocampo e nella corteccia frontale (due aree particolarmente coinvolte nei comportamenti cognitivi). Le più moderne evidenze mettono altresì in luce l’esistenza di un link diretto tra disturbi cognitivi dell’animale anziano e danni cerebrali di natura ossidativa,.

Un ruolo patogenetico importante viene, inoltre, attribuito a specifiche alterazioni neurotrasmettitoriali che si manifestano

durante l'invecchiamento cerebrale del cane: calo delle catecolamine, dopamina in particolare; riduzione dei livelli di acetilcolina, minore densità dei recettori muscarinici.

Nei cani anziani si è, inoltre, dimostrato un calo dei recettori NMDA per il glutammato, che interessa prevalentemente le aree della corteccia e dell'ippocampo.

Ricerche d'avanguardia hanno anche messo in luce sensibili riduzioni quantitative a carico di fattori neuronotrofici (es. BDNF, NGF). Nell'insieme, i cambiamenti comportamentali e neuropatologici osservati nel cane anziano sono così simili a quelli dei pazienti umani con demenza, tanto che numerosi Autori identificano nell'invecchiamento cerebrale del cane un utile modello naturale per lo studio della demenza umana. Da qui la similitudine con il morbo di Alzheimer.

Placche diffuse di beta-amiloide (ippocampo, corteccia) sono presenti non solo nelle placche, ma anche intorno ai vasi ed in associazione con le membrane plasmatiche. Si tratterebbe di depositi simili alle primissime placche che si depositano nel cervello di pazienti affetti da morbo di Alzheimer.

Il potenziale neurodistruttivo delle placche di beta amiloide sarebbe da ricondursi alla loro capacità di generare ROS come il perossido di idrogeno

PRINCIPALI ALTERAZIONI DEL SISTEMA NERVOSO LEGATE ALL'INVECCHIAMENTO DEL CANE

Il Sistema Nervoso necessita che gli elettroliti ematici, il glucosio, l'ossigeno, la temperatura, il pH, l'osmolarità, la pressione e diversi altri parametri siano mantenuti entro limiti stretti.

Soltanto l'ossigeno, l'anidride carbonica e il glucosio attraversano rapidamente la barriera emato-encefalica. Il metabolismo ossidativo del glucosio provvede alla maggior parte delle richieste energetiche del cervello. L'apporto sia di ossigeno che di glucosio al cervello è in relazione al flusso ematico cerebrale. Ricerche sperimentali hanno permesso di misurare il consumo di glucosio in differenti settori del cervello hanno evidenziato una netta diminuzione di questo metabolismo nei sistemi visivo, uditivo, limbico ed extrapiramidale. Il che potrebbe giustificare alcuni deficit comportamentali dei cani anziani.

Con la senescenza la perfusione ematica tende a diminuire (in contrasto con un aumento della pressione sistemica) con relativa riduzione della concentrazione di O₂ e glucosio a livello cerebrale. In un cane anziano la minore irrorazione ematica al cervello non sempre è compensata adeguatamente dai meccanismi fisiologici "*Autoregolazione della pressione*". Infatti, in un animale giovane il flusso ematico cerebrale si mantiene ad un livello relativamente costante (a una pressione arteriosa media compresa tra 50-160 mm/Hg), grazie ad una adeguata costrizione e dilatazione dei vasi cerebrali, anche quando la pressione intracranica è elevata perché questo induce un aumento della pressione arteriosa media (Risposta di Cushing).

Abbiamo visto però che in un cane anziano il flusso ematico cerebrale può subire una alterazione per motivi dipendenti da :

- Ipossia
- Anemia
- Ridotta Gittata Cardiaca
- Ipoglicemia e tumori pancreatici

- Aumento di pressione del liquido cefalo rachidiano
- Vagotonia
- Disordini metabolici
- Ipertensione renale
- Alterazione della permeabilità delle membrane citoplasmatiche.

Il primo tipo di alterazione prodotta dal processo di senescenza riguarda le membrane cellulari e, in modo particolare, quelle dei neuroni.

Infatti, si assiste ad una progressiva diminuzione della fluidità all'interno delle membrane cellulari, il che modica il trasporto da e per la cellula, le varie attività enzimatiche cellulari, le relazioni intercellulari e la capacità di mobilitazione dei recettori di membrana.

E' evidente, quindi, che un corretto apporto alimentare ma, soprattutto, l'integrazione di acidi grassi essenziali può comportare un miglioramento dello stato clinico del paziente. Infatti, un apporto dietetico di omega 6 ed omega 3 (in rapporto 5:1) garantisce un miglioramento della fisiologia di membrana con evidenti miglioramenti dell'osmosi e della permeabilità delle membrane cellulari.

Di notevole importanza è poi l'azione vasodilatativa che permette una generale riduzione sistemica della pressione e , soprattutto, una maggiore perfusione renale per la presenza di Eicosanoidi vasoattivi che riducono la pressione intraglomerulare.

L'ALIMENTAZIONE E IL CANE ANZIANO

I progressi compiuti dalla medicina veterinaria e in particolare dall'alimentazione per gli animali da compagnia nel corso degli ultimi decenni hanno consentito di prolungare l'esistenza dei cani e dei gatti, garantendo loro una buona qualità di vita.

Nei nostri animali da compagnia il processo di invecchiamento inizia quando termina lo sviluppo. La conoscenza dei meccanismi che conducono alla disfunzione degli organi, all'incapacità di garantire l'omeostasi cellulare, quindi, alla morte è ancora frammentaria. La buona igiene, un'alimentazione completa e bilanciata adatta ai fabbisogni specifici e il controllo costante dello stato di salute contribuiscono a vivere meglio e più a lungo. manifesti clinicamente dipende da diversi fattori.

L'effetto dell'invecchiamento può influenzare a livello di apparato digerente la capacità di consumare, digerire o metabolizzare il cibo. A livello di cavo orale il tartaro, le gengiviti, la perdita dei denti possono contribuire ad una minore assunzione di cibo. Con la senescenza diminuisce la motilità del colon con la comparsa molto frequente nei soggetti anziani di stipsi. I cani anziani hanno maggiori difficoltà ad assimilare il cibo e necessitano quindi di ingredienti di alta qualità per digerire bene e non avere problemi intestinali. Gli alimenti per cani in età matura devono tenere conto delle differenze di taglia. Quelli per i cani di taglia gigante devono essere ricchi di energia per compensare le dimensioni ridotte del tubo

digerente e ridurre il rischio di torsione – dilatazione dello stomaco.

Mentre in un individuo giovane l'organismo si adatta facilmente alle fluttuazioni di quantità e qualità, nel soggetto anziano si perde in parte questa attitudine.

Importanza dei Grassi nella Dieta

I lipidi nella dieta dei cani e dei gatti rappresentano la principale sorgente di acidi grassi essenziali (EFA, Essential Fatty Acids). L'organismo presenta una richiesta fisiologica di due distinte famiglie di acidi grassi essenziali, la serie n-6 e la serie n-3. Capostipiti di queste due classi di acidi grassi polinsaturi a lunga catena necessari per il normale metabolismo sono:

- **ACIDO LINOLEICO -----→ (OMEGA 6)**
- **ACIDO ALFA LINOLEICO -----→ (OMEGA 3)**

Il cane, come la maggior parte degli animali, assume queste sostanze con la dieta, ma possiede anche una produzione endogena. Il gatto invece non è in grado di sintetizzare l'acido arachidonico, poiché a livello epatico manca dell'enzima d-6-desaturasi e l'enzima d-5-desaturasi ha bassi livelli di attività. Mentre il cane richiede la presenza del solo acido linoleico nella dieta, la dieta del gatto deve contenere sia acido linoleico che arachidonico. L'acido linoleico è essenziale per il mantenimento della funzionalità della cute, regolandone la permeabilità all'acqua. Esso è poi il precursore di numerose altre sostanze che intervengono nella crescita, nel mantenimento corretto delle

membrane cellulari, della cute e del pelo, oltre al trasporto dei lipidi nel torrente ematico. L'acido arachidonico è indispensabile per le funzioni dipendenti dagli eicosanoidi, come funzione riproduttiva e aggregazione piastrinica.

L'acido arachidonico e l'acido eicosapentaenoico (EPA) sono costituenti dei fosfolipidi delle membrane cellulari. Questi composti, quando si verificano danni cellulari vengono coinvolti nelle reazioni attivate dalle fosfolipasi di membrana. Inoltre favoriscono la formazione dei leucotrieni e delle prostaglandine. I leucotrieni e prostaglandine sono composti simili, derivanti dall'acido arachidonico. I primi intervengono nei processi difensivi: sono molto più efficienti dell'istamina nel provocare la dilatazione e aumentare la permeabilità capillare. I leucotrieni insieme alle prostaglandine, molecole dotate di molteplici attività, regolano il metabolismo di diversi composti lipidici: trigliceridi e colesterolo.

Questi enzimi determinano il rilascio di acidi grassi a 20 atomi di carbonio dallo strato fosfolipidico delle membrane cellulari, soprattutto di cute, tratto gastroenterico e respiratorio. Questi acidi grassi vengono attaccati da ciclossigenasi e lipossigenasi con la formazione di diverse classi di composti, I composti derivanti dall'acido arachidonico sono dei pro infiammatori, aggreganti, trombotici e immunosoppressivi, mentre quelli derivanti dall'EPA hanno funzione diametralmente opposta, sono infatti dei validi antiinfiammatori, antiaggreganti vasodilatatori e non sono immunosoppressivi.

Sia cani che gatti sono in grado di digerire e assimilare diete ad alto tenore lipidico, ma l'ingestione di lipidi in quantità superiori alle possibilità di digestione e di assorbimento dell'apparato

gastroenterico provoca steatorrea e diarrea. Se l'alimentazione è ricca di lipidi, ma carente per quanto concerne gli altri nutrienti, in rapporto alla densità energetica, si possono verificare carenze di altri nutrienti. In particolare livelli eccessivi di acidi grassi polinsaturi nella dieta provocano un aumento del fabbisogno di vitamina E dell'animale. Poiché questa vitamina viene ossidata dagli acidi grassi insaturi, essa svolge nell'organismo il compito antiossidante, proteggendo dalla perossidazione i fosfolipidi delle membrane cellulari. In questo evento la vitamina E viene distrutta, perciò un aumento degli acidi grassi insaturi nella dieta determina un parallelo aumento del fabbisogno di vitamina E. Nei gatti una dieta ricca di acidi grassi insaturi, ma povera di vitamina E è responsabile della malattia definita pansteatite o malattia del fegato giallo. Una dieta con un basso quantitativo di lipidi può determinare sia una carenza energetica che una carenza in acidi grassi essenziali. Il contenuto di lipidi influenza l'appetibilità della dieta, una diminuzione, sotto un certo livello, dei grassi determina una riduzione del gradimento e della appetibilità della dieta. Una carenza, invece, degli acidi grassi essenziali comporta la comparsa di alterazioni a livello cutaneo, interessanti sia la cute che il pelo. Queste sostanze intervengono infatti nel mantenimento sia della barriera epidermica che nella velocità di ricambio delle cellule cutanee. Diete carenti di questa componente somministrate a soggetti giovani possono determinare ritardi nell'accrescimento.

Abbiamo visto che un corretto apporto alimentare di acidi grassi essenziali è indispensabile all'organismo e, soprattutto, quando è

l'organismo stesso a richiederlo in particolari situazioni fisiologiche e patologiche.

Il ruolo dell'omega 6 e dell'omega 3 è stato dimostrato nella regolazione dei fenomeni antinfiammatori e delle risposte immunitarie. La composizione tissutale in acidi grassi dipende dall'apporto globale e dal rapporto tra gli acidi grassi N-6 ed N-3. Il miglior rapporto N-6/N-3 è 5:1 ed è a questo livello che si ottiene il tasso ottimale di leucotrieni B5

Bisogna tenere presente che ogni apporto complementare di acidi grassi deve essere ragionato, perché aumenta i fabbisogni di Vit E come antiossidante ed un eccesso di N-3 può ridurre, nei cani anziani, l'immunocompetenza. Ecco il valore del rapporto perfettamente bilanciato di omega 3 omega 6. Il ruolo dell'omega 6 e dell'omega 3 è stato dimostrato nella regolazione dei fenomeni antinfiammatori e delle risposte immunitarie. La composizione tissutale in acidi grassi dipende dall'apporto globale e dal rapporto tra gli acidi grassi N-6 ed N-3. Il miglior rapporto N-6/N-3 è 5:1 ed è a questo livello che si ottiene il tasso ottimale di leucotrieni B5

Inoltre, bisogna ricordare che ogni apporto complementare di acidi grassi deve essere ragionato, perché aumenta i fabbisogni di Vit E come antiossidante ed un eccesso di N-3 può ridurre, nei cani anziani, l'immunocompetenza.

Il fabbisogno di lipidi nei cani e nei gatti è correlato alla necessità di acidi grassi essenziali e alla densità calorica della dieta. Gli alimenti ricchi di lipidi possono soddisfare le necessità nutrizionali e garantire condizioni di salute ottimali. Tuttavia gli animali sedentari possono presentare la tendenza a consumare quantità eccessive a causa della loro elevata appetibilità e manifestare una tendenza all'obesità. lipidi forniscono circa 8.5

kcal/g di Energia Metabolizzabile. I lipidi non hanno soltanto un elevato contenuto energetico, ma costituiscono un alimento molto digeribile (nei cibi di alta qualità è superiore al 90%). Per questi motivi il contenuto dei lipidi nella dieta incrementa la densità calorica. I periodi a più alto fabbisogno energetico sono: la crescita, la gestazione, l'allattamento e lo sforzo fisico prolungato. Tecnicamente gli Omega 3 sono **acidi grassi polinsaturi** che, dal punto di vista chimico, hanno la caratteristica di possedere un doppio legame in posizione 3 (**omega 3**) o in posizione 6 (**omega 6**), della catena che li forma. Sono tecnicamente definiti EPA (acido eicosapentaenoico), e DHA (acido docosaesaenoico). Questi acidi hanno dei precursori, cioè delle sostanze che dopo l'introduzione nel nostro organismo vengono trasformati, nello specifico l'acido linoleico è il precursore dell'acido grasso omega 6, mentre l'acido linolenico è il precursore dell'acido grasso omega 3. Gli omega 3 e 6 sono acidi grassi essenziali: con questo termine si intende che il nostro organismo non è in grado di sintetizzarli, e quindi l'introduzione attraverso la dieta è assolutamente fondamentale.

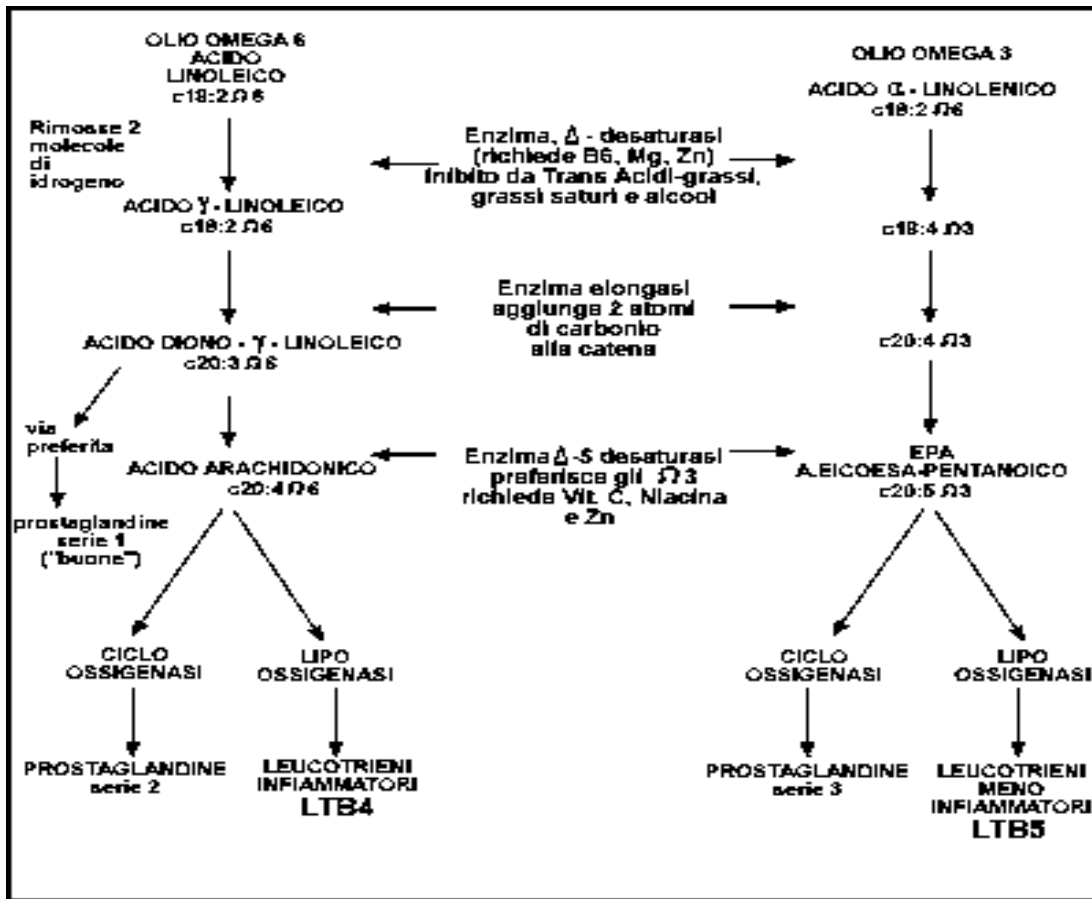


Per ciò che concerne le funzioni biologiche si evidenzia dalle più recenti acquisizioni e studi scientifici, condotti su questo

argomento, che è possibile sostenere che, tra gli effetti protettivi degli omega 6/3 i più rilevanti sono sicuramente:

- **Azione antitrombotica** ; azione antiaggregante piastrinica (effetto antitrombotico), cioè **ridurrebbero la possibile formazione di coaguli nel sangue.**
- **controllo del livello plasmatico dei lipidi**, soprattutto dei trigliceridi
- **Evitano l'accumulo dei grassi più pericolosi**, trigliceridi e colesterolo, sulle pareti arteriose, bloccando l'indurimento dei vasi.
- **Proteggono il sistema cardiovascolare:** il sangue, reso più fluido dall'assenza dei grassi cattivi, circola meglio, facendo funzionare bene il cuore e allontanando il rischio di malattie coronariche, ipertensione, arteriosclerosi e trombosi.
- **Attenuano le reazioni infiammatorie** quali, asma ed artrite reumatoide.
- **Favoriscono la vitalità delle cellule del sistema nervoso centrale**, con funzioni antidepressive
- **Aumentano le difese immunitarie** e rafforzano le difese della pelle
- **Utili nella terapia dell'artrite** e di altri disturbi infiammatori.
- **Coadiuvanti nella cura della dermatiti** e di altre patologie cutanee.
- **Anticancerogeni.**
- **Agiscono sul microcircolo** (attività antiedemigena).
- **Produzione di ormoni.** Gli acidi grassi polinsaturi come l'*acido gamma linolenico* sembrano regolare l'azione degli ormoni androgeni sui recettori delle cellule interessate. In

particolare l'acido gamma linolenico pare essere un potente inibitore della 5-alfa-reduttasi.



Tutte le attività del giusto rapporto 5:1 omega 6 – omega3 sono presenti nello schema

Gli acidi grassi essenziali sono coinvolti nella sintesi delle prostaglandine, le quali giocano un ruolo in numerose funzioni dell'organismo: la sintesi degli ormoni, la immunità, la vasocostrizione, la regolazione del dolore e dell'infiammazione. Le prostaglandine sono suddivise in tre gruppi principali: quelle della serie 1 e 3 sono considerate benefiche, mentre quelli della serie 2 hanno effetti dannosi. Gli acidi 3 omega sono i precursori della serie 3, l'acido linoleico (omega 6) sintetizza la prima o la seconda serie di prostaglandine, il tipo di grassi degli oli può

influenzare la sintesi delle benefiche prostaglandine di prima serie o delle dannose prostaglandine di serie 2. Le prostaglandine di prima e terza serie sono vasodilatatrici, modulano la coagulazione, abbassano il colesterolo ldl, aumentano il colesterolo hdl, svolgono azione antinfiammatoria. La seconda serie di prostaglandine ha l'effetto opposto. Il rapporto tra le varie serie di prostaglandine è determinato dalla dieta e può determinare un aumento del rischio di malattia. Queste preziosissime sostanze rappresentano quindi un presidio terapeutico di massima importanza, in quanto carenze di acidi grassi portano profonde alterazioni biologiche in diversi organi e tessuti: come ad esempio l'alterazione della cute con desquamazione, turbe dell'accrescimento e della riproduzione. Gli acidi grassi omega-3 a lunga catena (ed in particolare l'acido eicosapentenoico, o **EPA**, e l'acido docosaesenoico, o **DHA**, che sono i composti di questa famiglia veramente importanti per l'organismo) sono presenti in quantità assai ridotte in gran parte degli alimenti più comuni con la sola eccezione del pesce e dei suoi derivati. Alla luce di questo è probabilmente opportuno aumentare l'apporto di acidi grassi omega-3, insufficiente nella dieta attraverso l'uso selettivo di prodotti supplementati in acidi grassi omega-3 soprattutto di EPA+DHA.

Riferimenti bibliografici

1. Parent J., 2002, Dealing with senior moments in your canine patients – neurological problems in older dogs, Proceedings 69th AAHA Annual Meeting, Boston, 23-27 March
2. Siwak CT, Tapp PD, Milgram NW. Effect of age and level of cognitive function on spontaneous and exploratory behaviors in the beagle dog. Learn. Mem. 2001. 8(6): 317-25
3. Adams B, Chan A, Callahan H, Siwak C, Tapp D, Ikeda-Douglas C, Atkinson P, Head E, Cotman CW, Milgram NW., Use of a delayed non-matching to position task to model age-dependent cognitive decline in the dog, Behav Brain Res. 2000 Feb;108(1):47-56.

4. Head E, Mehta R, Hartley J, Kameka M, Cummings BJ, Cotman CW, Ruehl WW, Milgram NW. Spatial learning and memory as a function of age in the dog. *Behav Neurosci.* 1995 Oct;109(5):851-8.
5. Tapp PD, Siwak CT, Estrada J, Head E, Muggenburg BA, Cotman CW, Milgram NW. Size and reversal learning in the beagle dog as a measure of executive function and inhibitory control in aging. *Learn Mem.* 2003 Jan-Feb;10(1):64-73
6. O'Toole D., Debate regarding news story on cognitive dysfunction in dogs and cats, *J Am Vet Med Assoc.* 1998 Jul 15;213(2):199-201
7. **Androgen action: molecular mechanism and medical application.** 85 REFS AUTHOR Liao S ORGANISATION Ben May Institute, Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Chicago, Illinois 60637, USA. SOURCE *J Formos Med Assoc* 1994 Sep; 93 (9): 741-51
8. Inhibition of steroid 5 alpha-reductase by specific aliphatic unsaturated fatty acids. Author Liang T; Liao S Address Ben May Institute, University of Chicago, IL 60637. *Source Biochem J*, 1992 Jul 15, 285 (Pt 2):, 557-62
9. Leveque NW. Cognitive dysfunction in dogs, cats an Alzheimer's-like disease. *J Am Vet Med Assoc.* 1998 May 1;212(9):1351
10. Mattson M.P. Neuroplasticity and how the brain adapts to aging. 2001. *Geriatrics & Aging online.* 4(7): 24-25
11. Landsberg G, Ruehl W., Geriatric behavioral problems, *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1997 Nov;27(6):1537-59
12. Landsberg G., 2002, Behavioral problems in older dogs, 2002, Proceedings 69th AAHA Annual Meeting, Boston, 23-27 March
13. Landsberg G., 2003, Invecchiamento cerebrale del cane e del gatto: disturbi cognitivi e comportamentali correlati, 46° Congresso Nazionale SCIVAC, Milano, 8-11 Maggio 2003
14. Patronek GJ, Waters DJ, Glickman LT. Comparative longevity of pet dogs and humans: implications for gerontology research. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1997 May;52(3):B171-8.
15. Hoskins JD, McCurnin DM. Geriatric care in the late 1990s. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1997 Nov;27(6):1273-84
16. Neilson JC, Hart BL, Cliff KD, Ruehl WW., Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs, *J Am Vet Med Assoc.* 2001 Jun 1;218(11):1787-91
17. Canine Cognitive Dysfunction, A New Look at "Old Dog Syndrome" and Proprietary Pfizer Market Research. Pfizer Animal Health, 1998
18. Aronson L. The Elder Dog. The VetSpeak Section of the Shaggy Sentinel – Minuteman Bearded Collie Club. September, 1997. In: *BeaCon for Health, the Bearded Collie Foundation for Health web*
19. Bain MJ, Hart BL, Cliff KD, Ruehl WW., Predicting behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs, *J Am Vet Med Assoc.* 2001 Jun 1;218(11):1792-5.
20. Horwitz DF. Using a behavioral questionnaire. Conference Notes. Western Veterinary Conference. Las Vegas. Nevada. 11-14 February 2002
21. Bagley RS. Common neurologic diseases of older animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1997 Nov;27(6):1451-86
22. Heath S. E. Modificazioni del comportamento nei cani anziani e loro management, *SISCA Oserver*, 1999, 3(2): 31-33