

## **Dementie bij Gezelschapsdieren: diagnose en behandeling**

Paul J.J. Mandigers

Paul Mandigers, DVM, PhD, DECVN, DRNVA.  
Dierenarts-specialist Interne Geneeskunde -  
Europees Specialist Veterinaire Neurologie.

Hoofd Interne Geneeskunde de  
Gezelschapsdieren V.S.C. De Wagenrenk,  
Keijenbergseweg 18, 6705 BN Wageningen  
(Nederland).

Toegevoegd onderzoeker Hoofdafdeling  
Geneeskunde van Gezelschapsdieren,  
Universiteit Utrecht (Nederland). E-mail:  
p.j.j.mandigers@uu.nl

### **Inleiding**

Dementie is gedefinieerd als een combinatie van geheugenstoornissen en andere cognitieve stoornissen en/of gedragsveranderingen bij helder bewustzijn (1). Humaan bestaan er diverse vormen van dementie welke, door hun verschillende lokalisatie en pathologie alleen een min of meer specifiek beeld vertonen. Sommige vormen treden min of meer (sub)acuut op, andere zijn zeer langzaam progressief. Soms duurt het vele jaren voordat de behandelend neuroloog/psychiater de diagnose dementie met enige zekerheid durft te stellen. Met name bij de ziekte van Alzheimer en frontaalkwab dementie is dit niet eenvoudig.

De vraag of dementie bij onze huisdieren voorkomt is dan ook niet zonder meer te beantwoorden. Gevoelsmatig zullen velen deze vraag positief beantwoorden. Vaak gebeurt dit naar analogie van een familielid of kennis. Men herkent gedragen bij zijn/haar hond die oma ook vertoonde.

In dit artikel zal achtereenvolgens eerst ingegaan worden op de verschillende vormen van dementie zoals deze voorkomen bij de mens en haar klinische presentatie. Vervolgens zal ingegaan worden op het begrip klinische dementie bij de hond. Vervolgens zal de (mogelijke) diagnostiek en behandeling van dementie bij de mens en hond besproken worden.

### **Vormen van dementie bij de mens**

Bij de mensen onderscheidt men enkele vormen van dementie. Dit onderscheid is gebaseerd op zowel de lokalisatie van de aandoening alsook de pathologie. Enkele bekende voorbeelden zijn:

- De ziekte van Alzheimer. Dit is een langzaam progressief verlopende vorm welke zich met name mediotemporaal en temperoparietaal bevindt. Hierbij worden o.m. extracellulaire depots van beta-amyloid aangetroffen en intracellulaire ophoping van neuronfibrillen van het tau eiwit (3,15). Klinisch treden op de voorgrond leerstoornissen, geheugenstoornissen, taalstoornissen, praxis en ruimtelijke desoriëntatie. De ziekte is naar alle waarschijnlijkheid erfelijk (3).
- Frontaalkwabdementie. Dit kan een onderdeel zijn van Alzheimer en/of een separate ziekte zijn (bijvoorbeeld de ziekte van Pick). De aandoening manifesteert zich langzaam progressief in met name het voorstel deel van de cortex. De ziekte kenmerkt zich vooral door persoonlijkheidsveranderingen en gedragsstoornissen.
- Multi-infarctdementie. Deze vorm kan zich zowel acuut als langzaam progressief manifesteren. In principe ontstaat de aandoening door meerderde "onschuldige" TIA's of een of meerdere CVA's. Wanneer de ziekte zich subcorticaal manifesteert zal klinisch met name traagheid en een verminderde flexibiliteit van de cognitieve functies optreden.
- Korsakov dementie, een vorm van dementie die ontstaat door overmatig drankgebruik en een incomplete voeding. Hierdoor ontstaan diverse kleine bloedinkjes in de hersenen (bijvoorbeeld subcorticaal). Deze vorm kenmerkt zich vaak doordat de patiënt niet alleen de typische motorische en sensibele neurologische klachten heeft maar ook andere gezondheidsstoornissen heeft. De patiënten kunnen soms uitgesproken agressief gedrag vertonen.

### **Het ziekteverloop van dementie bij de mens**

Iedere vorm van dementie presenteert zich op een min of meer op een voor die vorm klassieke wijze. Grof geformuleerd kan men spreken van lichte, matige en diepe dementie.

#### **Lichte dementie**

Bij lichte dementie verliest de patiënt onder meer het vermogen om hypothetisch te denken. De patiënt verliest hierbij het vermogen om vooruit te denken. Een eenvoudig voorbeeld is een met water gevulde vaas op een tafel. De patiënt stelt zich niet langer de vraag wat er zal gebeuren als hij de vaas omtrekt. Een ander kenmerk is het gemis

aan ziekte-inzicht. De patiënt beseft in het eerste stadium zeer goed dat er iets mis is, "het gaat niet meer zo goed allemaal", maar mist het inzicht in zijn/haar ziekte. Hij/zij weet niet wát er aan de hand is. Soms wordt de patiënt door dit ziektebesef depressief of verbaal en fysiek agressief. Daarnaast is de licht dementerende mens niet in staat om meerdere standpunten te overwegen. Dit leidt in een vroeg stadium tot een zekere vorm van egocentrisme. Men houdt geen rekening meer met anderen. In het dagelijks leven houden wij ons aan diverse ongeschreven en geschreven formele regels. De licht dementerende mens zal het begrip hiervoor verliezen en zal dan dat wat anders zo gewoon is niet meer zien of begrijpen. De patiënt verliest het begrip voor formele regels. Een volgend kenmerk van lichte dementie is het wegvallen van bepaalde remmingen waardoor de patiënt agressiever of zich ontremder gaat opstellen. Een vergelijkbaar kenmerk is het verlies van zelfbeoordeling of kritisch nadenken over jezelf en jouw gedrag. Dat wat vroeger niet als passend werd beschouwd (bijvoorbeeld iemand zomaar kussen) kan ineens als normaal worden ervaren. De patiënt gaat plassen op plaatsen waar het niet mag, kan naakt gaan rondlopen of verbaal en fysiek agressief worden. In een vroeg stadium kan zowel motorische als sensorische afasie gaan optreden. Bij motorische afasie is er een onvermogen tot spreken en bij sensorische afasie is er een onbegrip voor de gesproken woorden. Vergelijkbaar kan apraxie optreden. Dit is het onvermogen allerlei handeling goed uit te voeren. Men kan zich bijvoorbeeld niet meer correct wassen en aankleden. In alle stadia kan desoriëntatie in tijd en plaats optreden. In het begin herinnert de patiënt zich bijvoorbeeld nog wel dat hij zojuist op de klok gekeken heeft. In latere stadia verdwijnt ook dit besef. De desoriëntatie kan betekenen dat de patiënt, die ze WC niet meer kan vinden, bijvoorbeeld in paniek raakt.

### **Matige dementie**

De patiënt verliest hierbij onder meer het vermogen om abstract te denken. Dit is eigenlijk het kunnen denken over dingen die je niet kunt zien. Een fraai voorbeeld is het lopen van een punt A naar Z. In gedachten plannen wij een route. Een matig demente patiënt zal dit niet meer kunnen. In het begin zal de patiënt eerst alleen zijn korte termijn geheugen kwijt raken en zal hij/zij dus nog prima in staat zijn om zich te redden in een oude bekende situatie. Als hij/zij echter in een nieuwe omgeving geplaatst wordt (een verpleegtehuis)

kan zwerfgedrag optreden omdat de patiënt serieus geen besef heeft van waar hij is en heen wil gaan. Wanneer een matig dement persoon op bezoek is bij bijv. zoon A die al 30 jaar in een en hetzelfde huis woont zal het gedrag mogelijkwijs niet optreden. Komt hij bij zoon B die pas verhuisd is kan het dus wel optreden.

Een ander kenmerk is het verlies van conservatie van volume en ruimte. Niet zelden zal een dementerende patiënt boos worden op zijn buurman/vrouw als deze bijvoorbeeld soep krijgt aangeboden in een bord (hetgeen meer lijkt) terwijl hij/zij hetzelfde volume soep krijgt maar het zit (per ongeluk) in een mok. Een vergelijkbaar voorbeeld is het willen doorlopen achter een stoel langs. De patiënt ziet wel dat er ruimte tussen een muur en stoel is maar beseft mogelijkwijs niet dat de 10 cm ruimte absoluut te weinig is. Hij/zij zal dan soms zich met geweld hierlangs willen wringen terwijl het voor een ander, niet dementerend, een totaal onlogische handeling is.

Een volgend kenmerk is het verlies van reversibel of deductief denken. Stel iemand schuift een stoel in de weg. Een matig dementerende persoon zal wel waarnemen dat de stoel in de weg geschoven wordt maar beseft niet langer dat je hem ook weer weg kan schuiven.

Een ander voorbeeld is het verlies van perspectief. Stel twee mensen zitten haaks van elkaar naar buiten te kijken. De een ziet een hond passeren welke de ander niet ziet. De persoon die de hond niet ziet zal mogelijkwijs de ander voor gek verklaren immers hij/zij ziet geen hond dus is er geen hond.

Niet perse een kenmerk van matige dementie is initiatief verlies. De patiënt die vroeger actief was kan bijvoorbeeld ineens minder actief worden en zomaar wat voor zich uit gaan staren.

### **Diepe dementie**

Bij diepe dementie verdwijnt het doelgerichte gedrag (het pakken van bestek om te gaan eten) en de handeling meer reflexmatig. De patiënt zal de lepel wel pakken als hij/zij er bij toeval tegenaan stoot. Dat je de lepel kan gebruiken om eten op te scheppen en vervolgens in je mond kan stoppen dat besef en gedrag is geheel verdwenen. Een ander kenmerk is het motoriek reageren op lichamelijke gewaarwordingen. Een voorbeeld is een patiënt die moet ontlasten, en dit wel waarneemt, maar geen gevolg kan geven aan deze gewaarwording. Het gevolg is continue aandrang en pijn in de onderbuik en dientengevolge weer motoriek onlogisch

gedrag (vooroverbuigen, wiebelen op de stoel, gillen etc).

Een ander kenmerk is het verlies voor object permanentie. Een voorbeeld is een patiënt die een bord met eten voor zich heeft maar dit vergeet zodra hij zich bijvoorbeeld omdraait. Hij zal zich niet weer uit zichzelf terugdraaien naar zijn bord.

Een ander kenmerk is het verlies van zelfervaring. De kennis die iemand over zich zelf als persoon had verdwijnt. In dit geval is dus ook inmiddels het lange termijn geheugen verdwenen. Het enige wat resteert is zelfbesef. De patiënt kan dus nog wel pijn ervaren maar zal geen weet meer hebben van wie hij/zij nu was.

### Het diagnostiseren van dementie bij de mens.

Het is niet eenvoudig de diagnose dementie te stellen. Bij multi-infarctdementie of Korsakov zal de diagnose op basis van tegelijk voorkomende pathologieën betrekkelijk eenvoudig gesteld kunnen worden. Bij Alzheimer of frontaalkwab dementie is dit veel minder eenvoudig. Er bestaan allerlei schema's voor het stellen van de diagnose en het vervolgen van de patiënt in de tijd. Een voorbeeld hiervan is het MMSE vragenlijst systeem (overgenomen uit Crevel et al., 1993).

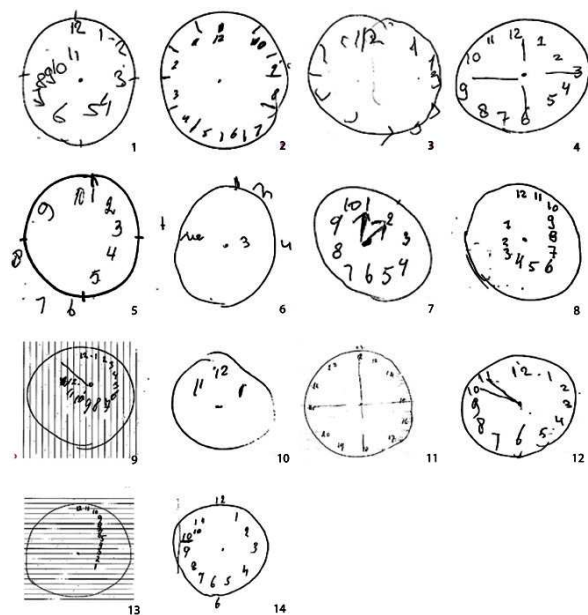
#### 'Mini mental status examination'.

functie	item	score
oriëntatie	1 welke dag is het vandaag; datum; maand; seizoen; jaar?	0-5
	2 kunt u me vertellen waar u nu bent: ziekenhuis; afdeling; stad; provincie; land?	0-5
directe reproductie	3 ik noem nu drie woorden. Wilt u die herhalen: 'boek, plant, molen' (1 seconde per woord) (indien problemen, dan herhalen tot dat patiënt de drie woorden weet, maar dan geen punten geven)	0-3
aandacht	4 wilt u van 100 7 aftrekken, dan daar weer 7 aftrekken, en zo doorgaan? (1 punt per goed antwoord; stoppen bij 65 of na 5 antwoorden; foute antwoorden niet verbeteren) 100-7; ...-7; ...-7; ...-7; ...-7; Als rekenen onmogelijk is: Wilt U het woord TAFEL van achteren naar voren spellen? . . l . . ; . . e . . ; . . f . . ; . . a . . ; . . l . .	0-5
geheugen	5 noemt u nogmaals de drie woorden van zojuist (boek, plant, molen)	0-3
taal	6 wat is dit? (potlood)? Wat is dit (horloge)? (Wijs een potlood en daarna een horloge aan)	0-2
	7 wilt u de volgende zin herhalen? 'Geen als en of maar'	0-1
	8 pak dit papier met uw rechterhand, vouw het dubbel en leg het daarna op uw schoot (papier voor de patiënt op tafel leggen; 1 punt per goede handeling)	0-3
	9 wilt u dit lezen en opvolgen? (kaart met daarop de zin 'sluit de ogen' voor patiënt leggen)	0-1
	10 wilt u voor mij een zin opschrijven? (papier en pen voor patiënt neerleggen; onderwerp en werkwoord)	0-1
constructie	11 wilt u deze figuur* natekenen? (papier, potlood en kaart met figuur voor patiënt neerleggen; 1 punt als alle zijden en hoeken getekend zijn, en er twee snijpunten zijn)	0-1
TOTAALSCORE		0-30

Een ander voorbeeld is het laten tekenen van een klok. Recent is een goed overzichtsartikel verschenen aan de hand van Pay-Uun Hiu. De volledige link van het artikel is:

[http://www.hartenziel.nl/artikel/alle\\_klokken\\_zeggen\\_tiktak/](http://www.hartenziel.nl/artikel/alle_klokken_zeggen_tiktak/)

Een citaat uit dit artikel: "We weten allemaal hoe een klok eruit ziet. Natuurlijk. Geen beeld dat ons zo is ingeprent. Cirkel. Cijfers. Wijzers. In één oogopslag, in nog geen fractie van een seconde, weten we hoe laat het is. Hoeveel keer per dag kijken we naar een klok? Hoeveel klokken zien we dagelijks om ons heen? Onze dagen worden beheerst door treinen van 3 over half en televisieprogramma's van 2 over 8. Zonder er ook maar even bij stil te staan,



laveren we ons moeiteloos door de minuten heen, met ons tijdsbesef als ankers in ons bestaan.

Natuurlijk kunnen we ook een klok tekenen. Niks aan. Cirkel. Cijfers. Wijzers. Denken we. 'Het zal je nog verbazen hoeveel gezonde mensen fouten maken als je ze vraagt uit hun hoofd een klok te tekenen die 10 over 11 elf aanwijst', zegt Wiesje van der Flier, senior hersenonderzoeker bij het Alzheimercentrum van het VU Medisch Centrum (VUmc) in Amsterdam. Het betekent niet, benadrukt ze zekerheidshalve, dat je per definitie dement zou zijn als je een klok niet goed kunt tekenen. Maar het is wel zo dat dementerenden doorgaans een probleem hebben als ze gevraagd wordt een klok te tekenen."

### De behandeling en/of begeleiden van de patiënt.

Strikt gesproken kan men niet van een behandeling spreken. Immers er is geen

therapie en het enige wat we kunnen doen is de patiënt begeleiden. De meeste auteurs zijn het erover eens dat de behandeling puur team werk moet zijn (11). In het beginstadium zal men de patiënt nog voorzichtig kunnen aanspreken en helpen bij de diverse situaties die zich voordoen. Simpele stappen zijn het niet veranderen van de huiselijke omgeving en het geven van liefdevolle verzorging. Een voorbeeld is een zwaar dement iemand die vrolijk wordt bij het zien van haar zoon. De patiënt herkent niet de zoon maar voelt nog wel de liefdevolle relatie die zij hadden. Belangrijk is dan ook dat er zoveel mogelijk liefdevol met de patiënt omgesprongen wordt. Vergelijkbaar is dus ook het actief houden, stimuleren tot activiteit, draaien van muziek, milieutherapie (gezellig en bekend maken) en geheugenactivering van de patiënt. Door de patiënt min of meer te betrekken bij spel en andere activiteiten worden positieve prikkels aangeboden. Geen van deze stappen voorkomt iets maar vergroot wel het positieve gevoel van de patiënt (14).

Enkele andere simpele adviezen zijn onder meer:

- Oogcontact maken, langzaam, simpel en duidelijk praten. Dementerende patiënten hebben een sterke behoefte aan veiligheid. Het abstracte denken en vermogen tot deductie is weggefallen en niet bekende prikkels kunnen dan ook ervaren worden als bedreigend.
- Simpele woorden gebruiken en logische alternatieven. M.a.w. keuzes vermijden: drinken zeggen i.p.v. "wilt u koffie?".
- Gebaren gebruiken i.c.m. woorden.
- De juiste (liefdevolle) toon gebruiken en met gevoel reageren.
- De tijd ervoor nemen.
- Niet dwingen. Het dwingen tot iets kan leiden tot angst en eventueel agressie. Immers de patiënt zit in een voor hem/haar onbekende omgeving en ziet zich geconfronteerd met allerlei onbekende zaken. Soms is het dan ook beter om niet per se iemand iets te dwingen tot iets. Als een patiënt dus bijvoorbeeld voor het eten wil gaan zorgen dan is het beter de patiënt een mandje met aardappels te geven dan hem/haar te dwingen dit niet te doen.
- Milieu niet veranderen. Zo treft men niet zelden in huizen alwaar een dementerend persoon verblijft borden op deuren aan met daarop de betekenis geschreven. Doordat de patiënt zijn gevoel voor tijd en plaats kwijt raakt is het belangrijk borden met plaatsbepalingen ("WC", "KEUKEN"

etc) op te hangen. Hiermee kan onnodige paniek voorkomen worden.

- Zintuigactivering

### **Farmacotherapie bij de mens.**

De medicatie die gegeven wordt richt zich enerzijds primair op de mogelijke oorzaak van de dementie: cardiovasculaire problemen; vasculaire problemen; nefropathieën; diabetes; coagulopathieën; etc (7), of zijn meer symptomatisch van aard (2,16,27). Hierbij richt een niet onaanzienlijk deel van de aandacht zich op het bestrijden van depressies (12). Van de puur symptomatische medicaties lijken de reversibele acetylcholine-esterase remmers het grootste, edoch minimale, effect te tonen. Andere middelen welke ingezet worden zijn onder meer oestrogenen (met name oestriol), NSAID's, vitamine E en selegiline (2). In alle gevallen is het een puur symptomatische behandeling. Er bestaat nog geen enkel pharmacon wat dementie voorkomt of geneest.

### **Dementie bij de hond**

Gevoelsmatig lijkt dementie bij de hond voor te komen. De enkele publicaties over klinische dementie bij de hond beperken zich tot cognitieve problemen die gezien worden bij een ernstige corticale pathologie: bijvoorbeeld hersentumoren, stapelingsziekten of andere pathologieën (4,6,17,26). In het licht van dergelijke ziekten kan men zonder meer spreken van dieren welke allerlei ernstige kenmerken van dementie vertonen. Echter hierbij is de oorzaak van de dementie het belangrijkste probleem en leidt veelal tot vroegtijdig stoppen van de behandeling. Deze vorm van dementie staat echter niet ter discussie. Het gaat om dementie zoals die voor kan komen bij de oudere hond en kat met een vergelijkbare presentatie als bij de ziekte van Alzheimer bij de mens.

### **Vergelijkbare Alzheimer pathologie**

In 1995 werd voor het eerst een workshop gehouden over de neuropathologie van de oudere hond en kat (5). Alzheimer's ziekte wordt bij de mens gediagnosticeerd aan de hand van het gebruik van schema's zoals het MMSE vragenlijst systeem. Nadien worden bij pathologie van deze patiënten o.m. extracellulaire depots van beta-amyloid aangetroffen en intracellulaire ophoping van neuronfibrillen van het tau eiwit (3,15). Veranderingen die bij niet-demente patiënten niet worden aangetroffen. Hiermee lijkt een causaal verband gerechtvaardigd. In een kolonie van 103 Beagles werd bij 73% van de honden ouder dan 15 jaar depots van het beta-amyloid gevonden terwijl bij de dieren

jonger dan 10 jaar geen depots gevonden werden (23). Of deze Beagles ook verschijnselen van dementie hadden is echter onbekend. Vergelijkbare depot-lesies zijn beschreven door Satou et al. (1997) en Nakamura et al. (1997). Deze laatste groep toonde echter ook aan dat de depots bij de mens voornamelijk gepaard gaan met een microglia reactie terwijl bij de hond dit met name astrogliaal is. Of dit belangrijk is is onduidelijk en geen van beide groepen beschreef het voorkomen van dementie bij hun dieren. Alle drie de publicaties hadden ook zuiver het doel om te onderzoeken of er depots van beta-amyloid voorkomen bij honden. Het waren geen van alle patiënten maar slechts oudere (onderzoeks)dieren. Van grote interesse is recent onderzoek van Rofina c.s. (29-33). Deze groep heeft bij duidelijke correlatie gevonden voor leeftijd en amyloid deposities (29). Daarnaast werden bij oudere honden naast een grote hoeveelheid lipofuscine achtige pigmenten (30) verlaagde concentraties van vitamine E gevonden (33) welke gecorreleerd konden worden aan verlies van cognitieve functies (33). Hoewel de veranderingen bij de hond van een andere aard zijn dan die welke bij de mens gevonden worden (33) kan geconcludeerd worden dat ook het hondenbrein onderhevig is aan oxidatieve stress en dat de veranderingen gecorreleerd zijn met verlies van cognitieve functies.

### Hoe kunnen we dementie bij de hond herkennen?

In onderstaande tabel worden enkele kenmerken van dementie, zoals beschreven bij de mens, opgesomd. Aangegeven wordt of het een voor de dierenarts en eigenaar herkenbaar beeld zou kunnen zijn hetgeen zou kunnen wijzen op het voorkomen van dementie, anders dan die veroorzaakt door de ernstige corticale pathologieën.

Kenmerken van dementie	Diagnosticeerbaarheid	
	Mens	Hond en/of Kat
Verlies van hypothetisch denken	Ja	Nee
Gemis aan ziekte-inzicht	Ja	Nee
Egocentrisme	Ja	Nee
Verlies van zelfbeoordeling / kritisch nadenken	Ja	Nee
Motorische en sensorische afasie	Ja	Nee
Apraxie	Ja	Nee

Verlies van begrip voor formele regels	Ja	Nee
Verlies om abstract te denken	Ja	Nee
Verlies van reversibel of deductief denken	Ja	Nee
Verlies van perspectief	Ja	Nee
Verlies voor object permanentie	Ja	Nee
Verlies van zelfervaring	Ja	Nee
Depressiviteit	Ja	(Ja)
Ontremt gedrag: actieve incontinentie	Ja	Ja
Ontremt gedrag: "agressiviteit"	Ja	Ja
Desoriëntatie in tijd en plaats	Ja	Ja
Zwerfgedrag	Ja	Ja
Verlies van conservatie van volume en ruimte	Ja	Ja
Verlies van eetlust / minder goed (willen) eten	Ja	Ja
Verminderd bewustzijn	Ja	Ja
Initiatief verlies	Ja	Ja
Gestoord slaapgedrag	Ja	Ja
Verdwijnen van doelgerichte gedrag	Ja	Ja
Motoriek reageren op lichamelijke gewaarwordingen	Ja	Ja

### De behandeling van dementie bij de hond en kat.

Net zo min als dat er een eenduidig antwoord is op de vraag of dementie voorkomt bij de hond en kat is de vraag hoe dit te behandelen even onduidelijk. Bij de mens richt zich de behandeling in eerste instantie op het begeleiden van de patiënt en pas in een later stadium gaat met over op farmacotherapie.

Naar analogie van de mens zou de therapie zich ook bij onze dementerende huisdieren kunnen beperken tot in eerste instantie enkele simpele adviezen:

- Oogcontact maken, langzaam, simpel en duidelijk praten.
- Gebaren gebruiken i.c.m. woorden.
- De juiste (liefdevolle) toon gebruiken en met gevoel reageren.

- De tijd ervoor nemen.
- Niet dwingen.
- Niet/ zo min mogelijk veranderen van de huiselijke omgeving.
- Actief houden, stimuleren tot activiteit, draaien van muziek, milieutherapie (gezellig en bekend maken) en geheugenactivering (spel) van de patiënt. Hierbij het dwingen vermijden!

### **Nutraceuticals en dementie bij de hond en kat**

Recente studies tonen aan het risico op Alzheimer bij mensen groter is als zij relatief veel cholesterol, verzadigde vetten en weinig vezels, groenten en fruit (34-36). Onduidelijk is of we hier moeten spreken van nutrigenomics (het opwekken van genexpressie) of dat het een beschermend effect op het DNA zelf is (anti-oxidanten effect). De gedachte is in ieder geval dat de vorming van plaques met beta-amyloid en de cascade van het ROS oxidatieve beschadiging veroorzaken. Door nu met een verrijkte voeding te werken probeert men dit te voorkomen. Cotman cs (2002) voerde een onderzoek uit, bij honden, waarbij een dieet verrijkt met antioxidanten cognitieve dysfunctie reduceerde (37). Een uitvoeriger studie van dezelfde groep demonstreerde onomstotelijk het effect van een verrijkt dieet (38). Twee groepen van jonge Beagle honden kregen hetzelfde geleerd. De eerst groep kreeg een normaal dieet en de tweede groep een met o.a. anti-oxidanten verrijkt dieet (meer Vitamine A en E, selenium, koper, L-Carnitine, Omega-3 vetzuren (alfa-linoleenzuur) precursor van EPA (eicosapentaeenzuur) en DHA (docosahexaeenzuur)). De groep die het verrijkte dieet kreeg bleek in de tijd het geleerde beter vast te kunnen houden. Heden ten dage wordt een dieet als een belangrijke pijler gezien bij de behandeling van dementie bij hond en kat (32).

### **Farmacotherapie van de dementerende hond en kat**

Benadrukt moet worden dat er humaan geen enkele pharmacon bestaat wat dementie voorkomt, geneest of vertraagt. Veelal is de therapie puur symptomatisch en nimmer zal een behandeling uit uitsluitend farmacotherapie bestaan. Sommige medicaties zijn meer ontwikkeld vanuit het geloof dat ze iets doen dan dat er een harde rationele voor bestond.

Of dit gewenst is is onduidelijk<sup>1</sup>. Een medicijn moet eigenlijk alleen ingezet worden als er een

goede pharmacodynamische basis voor het gebruik aanwezig is en het gebruik onomstotelijk in een dubbelblind (placebo) gecontroleerde proef is uitgetest. Helaas is dit niet altijd mogelijk. Benadrukt moet ook worden dat de auteur weinig tot geen ervaring met de meeste farmaca heeft.

#### *Clomipramine [Clomicalm®, Novartis AH]*

Clomipramine is een van de eerst ontwikkelde tricyclische antidepressiva. Het is een serotonine re-uptake remmer en heeft dus een serotonine agonistisch effect. Tevens remt het de heropname van noradrenaline. Andere mogelijke effecten zijn alpha-adrenerg, anti-histaminerg en cholinerg. Het middel is geregistreerd als gedragsmodulator waarbij het de patiënt, een hond die verlatingsangst etc kent, ontvankelijker wordt voor gedragstherapie (9,13,20,28). De stof is in dit kader goed bestudeerd en in totaal zijn er ongeveer 10 studies gepubliceerd over het gebruik van clomipramine en deze indicatie bij de hond. Naar analogie van de mens zou het middel ook ingezet kunnen worden bij honden met depressiviteit. Hier zijn echter geen studies naar uitgevoerd noch is het bekend of dit werkt. Het middel is voor de indicatie dementie bij huisdieren niet geregistreerd.

#### *Selegiline [Selgian®, CIVA]*

Selegiline is een mono-amino-oxidase B remmer. MAO remt de afbraak van noradrenaline, adrenaline en dopamine. Er zijn enkele publicaties bekend waarbij met name gekeken is naar het effect van Selegiline als gedragstherapeutisch (vergelijkbaar met Clomipramine) (8). Opvallend in dit licht is dat bij de gepubliceerde studie een positief effect werd aangetoond terwijl het MAO-B systeem bij de hond waarschijnlijk niet voorkomt. Selegiline wordt humaan gebruikt bij onder meer patiënten met Parkinson en is in de onderzoeksfase bij patiënten met Alzheimer (16). Er lijkt een licht positief effect aanwezig te zijn. Het werkingsmechanisme is echter onbekend. Het middel is voor de indicatie dementie bij huisdieren niet geregistreerd.

#### *Imipramine-HCL [Tofranil®, Novartis Pharma]*

Imipramine is ook een tricyclisch antidepressivum. Het wordt bij dieren gebruikt voor de indicatie kataplexie en incontinentie urinea. Toegepaste doseringen zijn 2-15 mg 2dd bij de hond en 2.5 tot 5 mg 2dd bij de kat (indicatie urine incontinentie). Er zijn enkele niet opgetekende waarnemingen dat het bij katten

<sup>1</sup> Physicians must sharpen their criteria for decisions regarding therapy and must,....., be prepared to accept

what is actually known from scientific data ,....., rather than to rely on instinct, clinical impression, or the need to do something rather than nothing ,....(Tremblay, 1995)

met dementie klinisch effectief zou zijn. Het middel is niet geregistreerd voor gebruik bij dieren.

#### *Fluoxetine-HCL [Prozac®, Lilly]*

Fluoxetine is een zeer bekend anti-depressivum hetgeen vooral in Amerika erg bekend is geworden. Het is een selectieve serotonine re-uptake remmer en heeft als zodanig een serotonine agonistisch effect. In vergelijking met middelen als clomipranine en selegiline heeft het minder bijwerkingen. Het is ingezet bij honden met vergelijkbare gedragsproblemen als waarvoor selegiline en clomipramine voor worden ingezet. Een beschreven dosis is 1 mg/kg 1dd (18). Het middel is niet geregistreerd voor gebruik bij dieren.

#### *Nicergoline [Fitegol®, Merial]*

Nicergoline is alpha-1 en alpha-2 antagonist en functioneert daarmee als een vasodilator. het beoogde effect, cerebrale vasodilatatie zou met name de ischemische gebieden beter doorbloeden. Het idee achter de stof is dus een verminderde corticale oxygenatie waardoor dementie achtige verschijnselen zich voordoen. Of deze verminderde corticale oxygenatie bestaat en of deze ook verantwoordelijk is voor de dementie achtige verschijnselen is de auteur van dit stuk onbekend. Er bestaan twee niet-gecontroleerde en niet-gereferende publicaties welke door de fabrikant in eigen beheer zijn uitgebracht (21,22). Bij de eerste studie werden 188 honden, allen ouder dan 7 jaar, met verschijnselen van verminderde dynamiek placebo gecontroleerd behandeld. Op dag 30 na behandeling scoorden zowel de dierenartsen als de eigenaren dat de nicergoline behandelde honden een geringe tot duidelijke verbetering lieten zien. Helaas staat deze studie geen goede analyse van het begrip 'dynamiek' en de getallen waarop de geclaimde resultaten berusten toe. De tweede studie had als insluit criteria onder meer verlies van activiteit, slaap problemen, verlies van huiszindelijkheid, verlies van eetlust, verminderd bewustzijn en episodes van collaps / toevallen en hersenbloeding achtige verschijnselen. In totaal werden 89 honden niet-gecontroleerd behandeld. Voor alle indicaties werd een gering effect van enkele procenten gevonden. Helaas werd deze studie, die duidelijk beter opgezet was dan de eerste, niet placebo gecontroleerd opgezet. De behaalde resultaten zijn dan ook, zeker in het licht van de geringe verbetering (8 tot 14%) twijfelachtig. Geen van deze studies is voor publicatie aangeboden.

Nicergoline is de enige stof die geregistreerd is voor dementie bij de hond. Bij gebruik van de stof zal voorzichtigheid betracht moeten worden met honden met een lage bloeddruk en gebruik met andere vasodilators kan leiden tot collaps. Bij gebruik als anti-dementia wordt geadviseerd de werkzaamheid kritisch te evalueren.

#### *Propentofylline [Karsivan®, Intervet]*

Propentofylline is een selectieve adenosine remmer en een fosodiesterase remmer. De stof werd aanvankelijk ontwikkeld als cardiotherapeuticum maar humane is de stof van belang geworden bij vasculaire dementie en de ziekte van Alzheimer. In een experimentele opzet zou de stof de cognitieve functies verbeteren en de door de beta-amyloid geïnduceerde veranderingen bestrijden (10).

### **Conclusie**

Op basis van de recent verschenen studies kunnen we zeggen dat dementie bij de hond voor komt. De pathologie is wel duidelijk anders dan die van de mens. Wanneer geconfronteerd met een dementerende patiënt kan een kritische evaluatie aan de hand van gerichte objectieve vragen en een niet afwijkend klinisch onderzoek de diagnose mogelijk bevestigen. Therapie zal zich naar analogie bij de mens vooreerst moeten richten op gedragsbegeleiding en als tweede op voeding. Farmacotherapie kan ondersteunend werken maar moet nooit de eerste twee vervangen.

### **Literatuur**

1. Crevel H van, Hijdra A. (1993) Handleiding neurologisch onderzoek. Bohn Stafleu Van Loghum. Houten. p 127
2. Emre M, Hanagasi HA (2000) Evidence- based pharmacological treatment of dementia *Eur J Neurol* **7**,247-53
3. Gandyb S, Petanceskaa S (2000) Regulation of Alzheimers beta-amyloid precursor trafficking and metabolism (1) *Biochim Biophys Acta* **1502**, 44-52
4. Greene CE and Braund KG. (1989) Diseases of the brain. In: Textbook of veterinary internal medicine. SJ Ettinger (ed.). WB Saunders Comp. Philadelphia. 3th ed. pp 578-623
5. Gruys E (1995) First workshop and clinic on neuropathology in geriatric dogs and cats. Wiesbaden, Germany, May 4-5, 1995. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* **2**,280-3
6. Ingh TSGAM. van der, Mandigers PJJ, Nes JJ van (1996) A neuronal vacuolar disorder in young Rottweiler dogs. *Vet. Rec.* **142**:245-7
7. Hawkins JW, Tinklenberg JR, Sheikh JI, Peyser CE, Yesavage JA (2000) A retrospective chart review of gabapentin for the treatment of aggressiev and agitated behaviour in patients with demantias. *Am J Geriatr Psychiatry* **8**,221-5
8. Heath S. (1999) Reports on field trials performed with Selegine in dogs with behavioural problems.

- 13th Annual Congress of the European Society of Veterinary Neurology on Neuropharmacology, Maastricht, The Netherlands, 24-25 September 1999, p 39
9. Hewson CJ, Luescher UA, Parent JM, Conlon PD, Ball RO (1998) Efficacy of clomipramine in the treatment of canine compulsive disorder. *J Am Vet Med Assoc* **213**,1760-6
  10. Kapl D, Rudolph KA (1998) New pharmacological aspects in the neurologic profile of propentofylline. *Tierarztl Prax* **26**: 317-21
  11. Keough J, Huebner RA (2000) Treating dementia: the complementing team approach of occupational therapy and psychology. *J Psychol* **34**; 375-91
  12. Kimura M, Robison RG, Kosier JT (2000) Treatment of Cognitive Impairment after poststroke depression: A double blinded treatment trial *Stroke* **31**,1482-6
  13. King JN, Maurer MP, Altmann BO, Strehlau GA (2000) Pharmacokinetics of clomipramine in dogs following single-dose and repeated dose oral administration. *Am J Vet Res* **61**,80-5
  14. Koger SM en Brotons M (2000) Music therapy for dementia symptoms (Cochrane Review) *Cochrane database Syst Rev*; **3**, CD001121
  15. Kosik KS, Joachim CL and Selkoe DJ (1986) Microtubule associated protein tau ( $\tau$ ) is a major antigenic component of paired helical filaments in Alzheimers's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* **83**, 4044-8
  16. Kropp S, Schlimme J, Bleich S, Wiltfang J, Dietrich DE, Emrich HM (2000) Diagnostic steps in Alzheimer dementia before treatment with new antidementives. *Fortschr Neurol Psychiatr* **68**,257-61
  17. Mandigers PJJ, van Nes JJ, and Voorhout G (1994) Intracranial tumours in the dog, a diagnostic challenge *Vet. Quart.* **16(S1)**:62S
  18. Marder (1991) Psychotropic drugs and behavioural therapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* **21**: 329-42
  19. Nakamura S, Tamaoka A, Sawamura N, Kiatipattanasakul W, Nakayama H, Shoji S, Yoshikawa Y, Doi K (1997) Deposition of amyloid beta protein (A beta) subtypes [A beta 40 and A beta 42(43)] in canine senile plaques and cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol (Berlin)* **94**,323-8
  20. Parker J (1999) Treatment of separation anxiety in dogs with clomipramine. Results from a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel-group, multi-centric clinical trial. 3th Annual Congress of the European Society of Veterinary Neurology on Neuropharmacology, Maastricht, The Netherlands, 24-25 September 1999, p 40
  21. Postal JM (1995) Effectiveness of nicergoline in improving behavioral modifications associated with senility in dogs. IN: Use of alpha-blocking agent fitergol® in the treatment of behavioural disorders in old dogs. Merial, p15-18
  22. Penalggon J (1995) Fitergol®, results of recent UK trials, *Veterinary Times* June 1995, IN: Use of alpha-blocking agent fitergol® in the treatment of behavioural disorders in old dogs. Merial, p 19-23
  23. Russel MJ, Bobik M, White RG, Hou Y, Benjamin SA, Geddes JW (1996) Age-specific onset of beta-amyloid in beagle brains. *Neurobiol Aging* **17**,269-73
  24. Satou T, Cummings BJ, Head E, Nielson KA, Hahn FF, Milgram NW, Velazquez P, Cribbs DH, Tenner AJ, Cotman CW (1997) The progression of beta-amyloid deposition in the frontal cortex of the aged canine. *Brain Res* **774**, 35-43
  25. Trembly (1995) *Ann N Y Acad Sci*,**765**:1-27.
  26. Wagslag JJ, de Lathunta A, Robinson T, Cooper BJ, Brenner O, O'Toole TD, Olson J, Beckman KB, Glass E, Reynolds AJ (1999) Subacute necrotising encephalopathy in an Alaskan husky. *J Small Animal Pract* **40**, 585-9
  27. Weiner MF, Martin-Cook K, Foster BM, Saine K, Fontaine CS, Svetlik DA (2000) Effects of donepezil on emotional/behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients. *J Clin Psychiatry* **61**,487-92
  28. White MM, Neilson JC, Hart BL, Cliff KD (1999) Effects of clomipranie hydrochloride on dominance-related aggression in dogs. *J Am Vet Med Assoc* **215**,1288-91
  29. Rofina J, van Andel I, van Ederen AM, Papaioannou N, Yamaguchi H, Gruys E. (2003) Canine counterpart of senile dementia of the Alzheimer type: amyloid plaques near capillaries but lack of spatial relationship with activated microglia and macrophages. *Amyloid.* **10**(2):86-96.
  30. Rofina JE, Singh K, Skoumalova-Vesela A, van Ederen AM, van Asten AJ, Wilhelm J, Gruys E. (2004) Histochemical accumulation of oxidative damage products is associated with Alzheimer-like pathology in the canine. *Amyloid.* **11**(2):90-100.
  31. Rofina JE, van Ederen AM, Toussaint MJ, Secrève M, van der Spek A, van der Meer I, Van Eerdenburg FJ, Gruys E. (2006) Cognitive disturbances in old dogs suffering from the canine counterpart of Alzheimer's disease. *Brain Res.* **1069**(1):216-26.
  32. Head E, Rofina J, Zicker S. (2008) Oxidative stress, aging, and central nervous system disease in the canine model of human brain aging. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* **38**(1):167-78
  33. Rofina J, Eerdenburg van F, Gruys E. (2007) Canine counterpart of senile dementia of the Alzheimer type. [www.vetscite.org/publish/articles/000064](http://www.vetscite.org/publish/articles/000064)
  34. Luchsinger JA, Tang M, Shea S, Mayeux R. Caloric intake and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002;**59**:1258-1263.
  35. Morris MC, Evans DA, Bienias JL et al. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003;**60**:194-200.
  36. Ortega RM, Requejo AM, Andres P et al. Dietary intake and cognitive function in a group of elderly people. *Am J Clin Nutr* 1997;**66**:803-809
  37. Cotman CW, Head E, Muggenburg BA, Zicker S, Milgram NW. (2002) Brain aging in the canine: a diet enriched in antioxidants reduces cognitive dysfunction. *Neurobiol Aging.* 2002 **23**(5):809-18.
  38. Milgram NW, Zicker SC, Head E, Muggenburg BA, Murphey H, Ikeda-Douglas CJ, Cotman CW (2002) Dietary enrichment counteracts age-associated cognitive dysfunction in canines. *Neurobiol Aging.* **23**(5):737-45