

# VALUTAZIONE DELL'EFFETTO E DELLA TOLLERABILITÀ DI UN NUTRACEUTICO NEUROPROTETTIVO CONTENENTE FOSFATIDILSERINA E GINKGO BILOBA SUI SEGNI CLINICI DI INVECCHIAMENTO CEREBRALE NEL CANE: STUDIO PILOTA MULTICENTRICO<sup>‡</sup>

RAIMONDO COLANGELI\* DMV Dipl Comp ENVF, MONICA ANTONI\*\* DMV Dipl Comp ENVF,  
FRANCESCA CENA\*\*\* DMV, FRANCO FASSOLA° DMV, TOMMASO FURLANELLO°° DMV,  
SABRINA GIUSSANI°°° DMV Dipl Comp ENVF, LORELLA NOTARI§ DMV Dipl CAB, C,  
MARIA CRISTINA OSELLA§§ DMV PhD, GASPARE PETRANTONI§§§ DMV Dipl Bioet ITST,  
ELENA SEVERI# DMV Dipl Comp ENVF. Dipl Master Med Comp Anim Affez, CORRADO SGARBI## DMV

\*Libero professionista, Roma - \*\*Libero professionista, Forte dei Marmi (Lucca) - \*\*\*CeDIS Innovet, Rubano (Padova)  
°Libero professionista, Asti - °°Laboratorio di Analisi "San Marco", Padova - °°° Libero professionista, Busto Arsizio (Varese)  
§Libero professionista, Varese - §§Libero professionista, Chivasso (Torino) - §§§Libero professionista, Messina  
#Libero professionista, Forlimpopoli - ##Libero professionista, Torino

## Riassunto

### Obiettivi

Le alterazioni comportamentali del cane anziano (es. disorientamento, incapacità di ricordare comandi precedentemente appresi, modifiche delle interazioni sociali) possono assumere la dimensione di una vera e propria alterazione patologica dell'invecchiamento. In questi casi, i segni sono analoghi a quelli tipici della demenza di tipo Alzheimer nell'uomo. La loro espressione sintomatologica può dipendere dal sinergismo tra patologie organiche e alterazioni neurodegenerative cerebrali (es. apoptosi neuronale, depositi di beta-amiloide, aumento di stress ossidativo, alterazioni dei sistemi di neurotrasmissione). Scopo del presente studio è quello di valutare l'effetto e la tollerabilità di un nutraceutico neuroprotettivo contenente fosfatidilserina ed estratto standardizzato di Ginkgo biloba (Senilife®: Innovet Italia srl), somministrato a cani anziani con segni clinici di invecchiamento cerebrale.

### Materiali e metodi

Lo studio multicentrico è stato condotto secondo un disegno sperimentale in aperto su 46 cani di oltre 7 anni di età, servendosi di un questionario sviluppato ad hoc. Alla visita iniziale, lo sperimentatore attribuiva a ciascun segno un punteggio di frequenza compreso tra 0 e 4. Dopo 90 giorni di terapia (Senilife®: 2 cps/die/10 kg p.c.), i segni rilevati alla visita iniziale venivano rivalutati e giudicati in base all'evoluzione. 32 cani completavano lo studio.

### Risultati

Dopo 90 giorni di trattamento, il 66% dei pazienti rispondeva al trattamento, cioè presentava miglioramenti in più del 50% dei segni. A giudizio del proprietario, risultava migliorare l'83% dei casi. I segni migliorati rappresentavano il 65% nella categoria *disorientamento* e *alterata attività generale*; il 63% nelle *alterazioni del ciclo sonno veglia*; il 44% ed il 42%, rispettivamente, nelle *alterate abitudini eliminatorie* e *alterate interazioni socio-ambientali*. La percentuale dei segni migliorati era 72% nei pazienti con meno di 10 anni e 44% in quelli oltre i 10 anni. La differenza era statisticamente molto significativa. La tollerabilità veniva giudicata molto buona nel 68% e nel 66% dei casi, rispettivamente dai proprietari e dai veterinari.

### Conclusioni

I risultati ottenuti potrebbero dipendere dalle attività neuroprotettive delle sostanze contenute nel prodotto in studio. I dati suggeriscono che il nutraceutico testato sia utilmente impiegabile nel management dei disordini cognitivo-comportamentali del cane anziano.

\* Parte di questo lavoro è stato presentato all'Eleventh annual meeting dell'ESVCE, Marsiglia 8-9 October 2005 (Cena, Colangeli R, Fassola F, Furlanello T, Giussani S, Osella MC, Petrantoni G, Sgarbi C. Effect of a combination of phosphatidylserine, Ginkgo biloba, vitamin E and pyridoxine on clinical signs of canine brain aging: a pilot multicentric study, Proceedings 11th annual meeting of European Society of Veterinary Clinical Ethology: 127-135).

## Summary

### Objects

Ageing dogs often suffer a decline in cerebral function, that can be manifested through a variety of clinical signs (e.g. disorientation; forgetting of previously learned behaviours; changes in interactions with people). Their clinical emergence may rely on a synergistic interaction between cerebral neurodegeneration and medical conditions. Neurodegenerative changes that may occur in the aging brain include neuronal apoptosis, beta amyloid deposition, increased free radicals production, declined neurotransmission. The aim of the present study was to investigate the effect and the tolerability of supplementing dogs displaying aged-related behaviour signs with a neuroprotective nutraceutical containing phosphatidylserine and a Ginkgo biloba standardized extract, namely Senilife® (Innovet Italia srl).

### Materials and methods

46 dogs over 7 years were enrolled in the multicentric study. Each owner was interviewed by the investigator using a questionnaire developed ad hoc for the study. At the initial visit, the signs of each dog were scored on a five point scale (0-4) on a frequency base. The dogs were then re-evaluated after 90 days (D90) of treatment with Senilife® (2 cps/die/10 Kg bw). 32 dogs completed the study.

### Results

After the 90-day treatment the responders (i.e. patients whose improved signs were over or equal to 50%) were 66%. The improved signs were 65% in disorientation category, 65% in general activity, 63% in sleep/awake cycle, 44% in housesoiling and 42% in social interactions. The rate of global improvement as judged by the owners was 83%. In the younger group (7-10 years old) the rate of signs improvement was 72%, while in the older one (over 10 years old) it was 44%. The difference was statistically very significant. The tolerability was judged very good in 68% and 66% of dogs, respectively by the owners and the investigators.

### Conclusion

The results may rely on the neuroprotective effects performed by the substances contained in the tested nutraceutical. The present non-controlled multicentric study suggests that the studied nutraceutical can be useful in the management of old dogs displaying signs of brain ageing.

## INTRODUZIONE

L'invecchiamento nel cane, come nell'uomo, si accompagna ad un multiforme e progressivo declino generalizzato delle funzioni biologiche. Difatti, la vecchiaia è la continuazione della vita con diminuita capacità d'adattamento e non una malattia<sup>1</sup>. Pertanto, il declino delle funzioni cerebrali fa parte del normale processo di invecchiamento ed è caratterizzato da un rallentamento delle *funzioni esecutive*, da un deficit delle capacità di apprendimento, da un lieve declino della percezione e della memoria, in generale, da risposte comportamentali normali ma rallentate. Gli aspetti patologici dell'invecchiamento cerebrale, invece, sembrerebbero derivare da alterazioni più gravi e specifiche in alcune sottoclassi di neuroni e neurotrasmettitori, come quelli che sono responsabili del sintomo più importante della demenza senile, nell'uomo come nel cane, cioè la *perdita della memoria*. Le alterazioni comportamentali del cane anziano come il disorientamento, l'incapacità di ricordare comandi precedentemente appresi, le modifiche delle interazioni sociali, le alterate abitudini eliminatorie costituiscono alcuni dei segni clinici che, quando assumono la dimensione di una vera e propria alterazione cognitiva e comportamentale, definiscono la dimensione patologica dell'invecchiamento. Nel complesso, essi sono analoghi, per origine e tipo di manifestazione, a quelli tipici della demenza senile di tipo Alzheimer nell'uomo<sup>2,3,4,5,6,7</sup>.

La loro espressione sintomatologica può dipendere dal sinergismo delle patologie organiche e dei fattori negativi di tipo sociale, psicologico e ambientale che sono in grado di accelerare il deterioramento senile. Spesso, infatti, i segni divengono evidenti quando alla neurodegenerazione cerebrale si sommano malattie come l'artrosi, le endocrinopatie, i

tumori o le parodontopatie, tutte condizioni che concorrono ad abbassare la soglia di tolleranza del paziente<sup>8</sup>.

Analogamente a quanto avviene nell'uomo, le principali alterazioni neurodegenerative che possono colpire il cervello del cane anziano sono sia di natura neuroanatomica (es. ispessimento delle meningi, gliosi, placche diffuse, morte neuronale per apoptosi, depositi di beta-amiloide), sia di natura neurochimica<sup>3,9</sup>. Le più recenti evidenze scientifiche dimostrano una correlazione diretta tra i disordini cognitivo-comportamentali dell'animale anziano ed il danno cerebrale di tipo ossidativo<sup>7</sup>. Le alterazioni a carico dei sistemi di neurotransmissione assumono un ruolo importante nella genesi dei deficit cognitivo-comportamentali del paziente anziano. Tra le principali si annoverano la riduzione dei livelli di catecolamine (dopamina in particolare) e di acetilcolina, nonché il calo di densità dei recettori muscarinici<sup>10</sup> e dei recettori glutammurgici dell'NMDA<sup>11</sup>.

Il primo farmaco approvato per l'uso nel cane con segni clinici di invecchiamento cerebrale è la selegilina<sup>12</sup>, un inibitore selettivo ed irreversibile della mono-amino-ossidasi B (MAO-B), il cui profilo farmacologico è stato recentemente rivisitato<sup>13</sup>. Altri farmaci possono trovare impiego nel controllo dei segni clinici di invecchiamento cerebrale del cane, come ad esempio i vasodilatatori cerebrali, gli antidepressivi e gli ansiolitici<sup>14</sup>. In questi ultimi anni, l'approccio nutrizionale e nutraceutico ai disordini cognitivo-comportamentali del paziente anziano sta ottenendo una crescente attenzione da parte della comunità scientifica nazionale ed internazionale<sup>15,16,17,18,19</sup>. La possibilità di contare su interventi complementari privi di effetti collaterali, che consentano di limitare il dosaggio dei trattamenti farmacologici e/o di trattare pazienti in fasi iniziali della malattia (eventualmente in combinazione a modifiche

comportamentali) sta rappresentando un'attraente opzione nel management di un soggetto fragile, com'è per definizione il paziente anziano<sup>20</sup>.

Scopo del presente studio è quello di valutare l'effetto e la tollerabilità di un nutraceutico neuroprotettivo<sup>a</sup> contenente fosfatidilserina ed estratto standardizzato di Ginkgo biloba, somministrato per 90 giorni a cani anziani con segni clinici di invecchiamento cerebrale.

## MATERIALI E METODI

### 1. Protocollo

Sulla base di specifici criteri di inclusione e di esclusione (Tab. 1), i nove comportamentalisti coinvolti nel presente studio multicentrico hanno selezionato complessivamente 46 cani. Tutti erano esenti da malattie organiche con potenziali ripercussioni sul comportamento, come verificato tramite specifiche analisi ematochimico-ormonali<sup>21</sup>. Lo studio è stato condotto secondo un disegno sperimentale in aperto. Dopo aver fornito il proprio consenso verbale, ciascun proprietario veniva intervistato dal veterinario sperimentatore, servendosi di un questionario sviluppato ad hoc<sup>22</sup>. In particolare, il questionario era articolato in cinque categorie comportamentali: (a) interazioni sociali, (b) disorientamento, (c) ciclo sonno/veglia, (d) abitudini eliminatorie, (e) attività generale. Ciascuna categoria veniva descritta da un corredo sintomatologico, dettagliato in una lista di segni clinici (da un minimo di quattro ad un massimo di tredici). Alla visita iniziale, lo sperimentatore, in base alle risposte del proprietario, provvedeva ad attribuire a ciascun segno un punteggio di frequenza compreso tra 0 e 4, dove: 0 = mai (il segno non si è mai manifestato), 1 = occasionalmente (il segno viene manifestato in meno della metà delle occasioni), 2 = spesso (il segno viene manifestato in più della metà delle occasioni), 3 = sempre (il segno viene manifestato in tutte le occasioni), 4 = non so (il proprietario non sa rispondere). I soggetti venivano rivalutati 3 volte, ad intervalli di un mese tra una visita e l'altra. Durante le visite di controllo, il veterinario sperimentatore rivalutava i segni che alla visita iniziale avevano ricevuto un punteggio diverso da 0 (mai) e da 4 (non so) ed attribuiva a ciascuno un giudizio di evoluzione, sulla base delle risposte fornite dal proprietario. I tre possibili giudizi erano: migliorato, invariato, peggiorato. I giudizi di evoluzione erano sempre riferiti al confronto con la situazione registrata all'inizio dello studio.

Alla visita conclusiva, veniva compilata anche una scheda di fine studio, che comprendeva un giudizio di efficacia da parte del proprietario ed un giudizio di tollerabilità del nutraceutico, sia da parte del proprietario che del veterinario sperimentatore.

### 2. Pazienti

32 cani dei 46 inizialmente inclusi completavano lo studio. I 14 dropout abbandonavano la sperimentazione per i seguenti motivi: mancata compliance del proprietario (5

**Tabella 1**  
Principali criteri di inclusione e di esclusione

#### A) INCLUSIONE

- età > 7 anni
- wash-out di almeno 30 giorni da trattamenti con farmaci psicotropi
- presenza congiunta di almeno 1 sintomo nella categoria "alterate interazioni socio-ambientali" e almeno 1 sintomo in una qualsiasi delle altre 4 categorie comportamentali
- esordio della sintomatologia almeno un mese prima dell'inclusione nello studio
- permanenza con l'attuale proprietario da almeno 6 mesi

#### B) ESCLUSIONE

- manifestazione della sintomatologia esclusivamente in assenza e/o allontanamento del proprietario
- presenza di malattie organiche del CNS o di altri organi e sistemi (es. tumori, disendocrinopatie, diabete) che possano influire sul comportamento
- gravi alterazioni del profilo ematologico ed ematochimico (emogramma; profilo biochimico; ormoni tiroidei; cortisolo)
- concomitante inclusione in altre sperimentazioni cliniche
- necessità di concomitante terapia medica comportamentale (es. selegilina, clomipramina, fluoxetina)
- concomitante uso della dieta b/d Hill's
- necessità di concomitante terapia anticoagulante
- intervento chirurgico di qualunque natura a meno di 3 mesi dall'inclusione nello studio

casi); difficoltà nell'assunzione delle capsule (4 casi); alterazioni del profilo biochimico o ormonale (2 casi); sospette reazioni avverse (2 casi); eutanasia in seguito a grave trauma ortopedico (1 caso).

Dei casi in studio, 11 erano femmine e 21 maschi. L'età media era 10,8 anni (range 7-16 anni), il peso medio era 22,6 kg (range 4-42 kg).

### 3. Segni

Alla visita iniziale, i 32 cani analizzati presentavano complessivamente 367 segni comportamentali, suddivisi per categoria come riportato in Tabella 2.

### 4. Regime di terapia

Il nutraceutico in studio veniva somministrato dal proprietario per os, al dosaggio di 2 capsule ogni 10 kg di peso, per l'intera durata dello studio (90 giorni), secondo il seguente schema posologico:

- 2 cps/die per cani di peso fino a 10 kg
- 3 cps/die per cani di peso superiore ai 10 e fino ai 25 kg
- 6 cps/die per cani di peso superiore ai 25 e fino ai 40 kg
- 8 cps/die per cani di peso superiore ai 40 kg.

Ogni capsula del prodotto in studio conteneva: Fosfatidilserina (da soia OGM-free), 25 mg; Ginkgo biloba (estratto titolato in ginkgosidi, 24%), 50 mg; Piridossina HCl (Vit. B6), 20,5 mg; d-alfa-tocoferolo (Vit. E naturale), 33,5 mg.

Il trattamento con il nutraceutico in studio veniva affiancato da specifiche modificazioni ambientali e comportamentali consigliate dal singolo sperimentatore, secondo le seguenti linee guida: (a) favorire le attività di gioco commisurate all'età dell'animale; (b) aumentare la frequenza delle passeggiate; (c) interrompere le punizioni; (d) aumentare i premi; (e) stimolare le interazioni sociali.

<sup>a</sup>Senilife®, Innovet Italia Srl, Rubano.

**Tabella 2**  
Distribuzione dei segni clinici suddivisi per categoria alla visita iniziale

	Interazioni sociali	Disorientamento	Ciclo sonno/veglia	Abitudini eliminatorie	Attività generale	Totale
N° segni	158	52	46	16	95	367
% segni	43%	14%	13%	4%	26%	100%

## RISULTATI

L'effetto del nutraceutico (sia sui pazienti, sia sui segni alterati) e la sua tollerabilità sono stati calcolati a fine studio, cioè dopo 90 giorni di trattamento.

### (a) Effetto sui pazienti

I risultati ottenuti dopo 90 giorni di trattamento con il nutraceutico in studio sono riportati in Tabella 3. È interessante notare che mentre il 25% dei cani (n=8) presentava un miglioramento in tutti i segni, nessuno mostrava peggioramenti in tutti i segni registrati alla visita iniziale.

Per un'analisi più immediata, venivano generati due gruppi di pazienti: (a) il gruppo dei "rispondenti", cioè quei soggetti in cui i segni migliorati erano uguali o maggiori al 50% di tutti i segni presentati; (b) il gruppo dei "non-rispondenti", cioè quei soggetti in cui i segni migliorati costituivano meno del 50% di tutti i segni presentati, a dire che la somma dei segni invariati e peggiorati era maggiore del 50% del totale dei segni presentati. In base a tale suddivisione, il 66% dei pazienti risultava rispondere al trattamento, mentre il 34% ricadeva nella categoria dei "non-rispondenti" (Fig. 1). A giudizio del proprietario, risultava migliorare l'83% dei casi.

### (b) Effetto sui segni

Per ciascuna categoria comportamentale, è stata calcolata la percentuale di segni migliorati, peggiorati ed invariati. Dopo 90 giorni di trattamento, i segni definiti migliorati rappresentavano il 65% di quelli della categoria *disorientamento* e della categoria *alterata attività generale*; il 63% di quelli presenti nella categoria *alterazioni del ciclo sonno veglia*; il 44% ed il 42% di quelli presenti, rispettivamente, nelle categorie *alterate abitudini eliminatorie* e *alterate interazioni socio-ambientali* (Fig. 2). I pazienti di età minore o uguale a 10 anni rispondevano al trattamento in maniera più sensibile, dal momento che la percentuale dei segni migliorati raggiungeva il 72%. Nei pazienti con più di 10 anni, invece, i segni migliorati corrispondevano al 44% (Fig. 3). L'analisi statistica (test di Fisher) metteva in risalto una differenza altamente significativa ( $p < 0,001$ ) nella percentuale di miglioramenti tra due gruppi di età.

### (c) Tollerabilità

Il 68% dei proprietari rispondeva che il proprio cane aveva tollerato molto bene il trattamento; per il 23% il

**Tabella 3**  
Report analitico della risposta del campione al trattamento (M=migliorati; I=invariati; P=peggiorati)

Caso	Segni (n°)			Segni (%)		
	M	I	P	M	I	P
1	17	0	0	100%	0%	0%
2	12	1	0	92%	8%	0%
3	11	5	0	69%	31%	0%
4	15	0	0	100%	0%	0%
5	11	0	0	100%	0%	0%
6	2	2	0	50%	50%	0%
7	10	4	0	71%	29%	0%
8	10	0	0	100%	0%	0%
9	8	5	0	62%	38%	0%
10	5	4	0	56%	44%	0%
11	8	7	0	53%	47%	0%
12	0	6	2	0%	75%	25%
13	4	8	0	33%	67%	0%
14	12	8	0	60%	40%	0%
15	6	2	0	75%	25%	0%
16	7	9	0	44%	56%	0%
17	0	20	0	0%	100%	0%
18	1	13	0	7%	93%	0%
19	8	1	0	89%	11%	0%
20	6	0	0	100%	0%	0%
21	3	2	0	60%	40%	0%
22	5	0	0	100%	0%	0%
23	6	0	0	100%	0%	0%
24	9	2	0	82%	18%	0%
25	0	12	0	0%	100%	0%
26	0	14	0	0%	100%	0%
27	5	5	0	50%	50%	0%
28	4	14	1	21%	74%	5%
29	2	6	1	22%	67%	11%
30	7	0	0	100%	0%	0%
31	2	1	2	40%	20%	40%
32	3	11	0	21%	79%	0%

proprio cane aveva tollerato bene il trattamento; il 9% affermava che il proprio cane aveva tollerato molto male il trattamento. A giudizio dello sperimentatore, le percentuali risultavano, rispettivamente, 66% (ottima tollerabilità), 31% (buona tollerabilità), 3% (cattiva tollerabilità).

## DISCUSSIONE

Il presente studio multicentrico non-controllato dimostra che la somministrazione per 90 giorni di un nutraceutico

tico neuroprotettivo a cani che manifestano due o più segni di invecchiamento cerebrale migliora il quadro clinico-comportamentale.

La percentuale dei "rispondenti" rilevata in questo studio (66%) potrebbe rappresentare un valore in difetto, dal momento che è stata calcolata tenendo conto soltanto dei pazienti in cui almeno il 50% dei segni migliorava. Poiché è noto che le alterazioni neurodegenerative correlate all'età ed i segni comportamentali che ne derivano sono per natura di tipo progressivo<sup>8</sup>, è possibile che l'aver mantenuto inalterato un segno clinico per un periodo di tre mesi rappresenti un successo in termini di terapia. Chiaramente ciò non può essere affermato con certezza, trattandosi soltanto di un'ipotesi deduttiva, basata sulla conoscenza dell'iter evolutivo di questi disordini. La certezza potrebbe derivare da studi controllati *versus* placebo che, però, aprono questioni etiche di una certa portata, soprattutto in un settore delicato come quello dei disordini cognitivo-comportamentali correlati all'età. Senza dimenticare, inoltre, che l'elevata variabilità insita in un campione di cani di proprietà - ancor più se anziani<sup>20</sup> - non verrebbe limitata da studi di tipo controllato.

Dai risultati ottenuti si può ipotizzare che alcune categorie comportamentali rispondano meglio di altre al trattamento nutraceutico in studio. In particolare, le tre categorie di (a) disorientamento, (b) alterata attività generale e (c) alterazioni del ciclo sonno veglia sono quelle che godono delle più alte percentuali di miglioramento (tra il 63 ed il 65%). Ciò potrebbe dipendere dal tipo di alterazioni neurodegenerative che sostengono i segni afferenti alle suddette categorie e, più specificatamente, dal tipo di meccanismi neuroprotettivi attuati dalle sostanze contenute nel nutraceutico in studio.

I risultati depongono a favore di una risposta nettamente migliore da parte dei pazienti con età compresa tra 7 e 10 anni rispetto a quelli in età più avanzata. Il dato è in accordo con quanto riportato in letteratura internazionale circa la maggiore chance di successo per trattamenti precoci rispetto ad interventi tardivi.

La questione è riconducibile all'ingravescenza progressiva delle alterazioni neurodegenerative che sostengono i segni clinici di invecchiamento cerebrale, nonché alla possibilità di controllarle da parte di sostanze ad effetto neuroprotettivo.

Si ritiene che i risultati ottenuti dipendano dalle attività esercitate dalle sostanze contenute nel nutraceutico in studio. La fosfatidilserina (PS) è un fosfolipide naturalmente presente nelle membrane cellulari, capace di contrastarne la perdita di fluidità che si verifica nell'invecchiamento<sup>23</sup>. La PS, inoltre, si è dimostrata possedere altre importanti attività neuroprotettive; è in grado di (a) proteggere varie popolazioni neuronali dalla morte per apoptosi, (b) modulare l'attività del sistema colinergico, (c) stimolare la sintesi ed il rilascio di dopamina e contrastare il calo di densità che, con l'invecchiamento, interessa numerosi recettori, come i recettori NMDA ed i recettori colinergici muscarinici<sup>24</sup>. La somministrazione orale di PS a soggetti affetti da declino cognitivo età-correlato, sia in medicina umana che in modelli sperimentali, ha ottenuto risultati eccellenti in termini di memoria e di apprendimento<sup>25,26</sup>.

L'estratto di Ginkgo biloba (EGb) coadiuva le attività della PS, in quanto capace di stimolare i sistemi neurotrasmettitoriali centrali (colinergico, serotoninergico, nora-

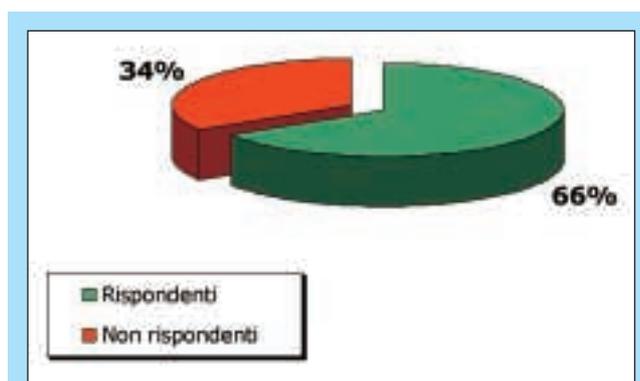


FIGURA 1 - Rappresentazione a torta dell'effetto del trattamento sui pazienti (per la definizione di "rispondenti e "non rispondenti" si rimanda al testo).

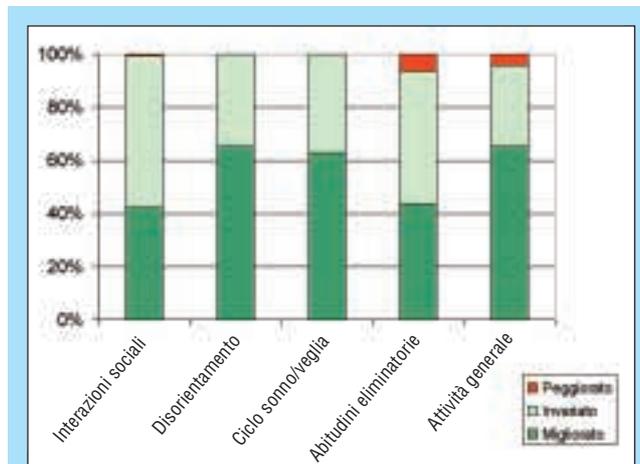


FIGURA 2 - Effetto del trattamento sui segni, suddivisi per categoria comportamentale.

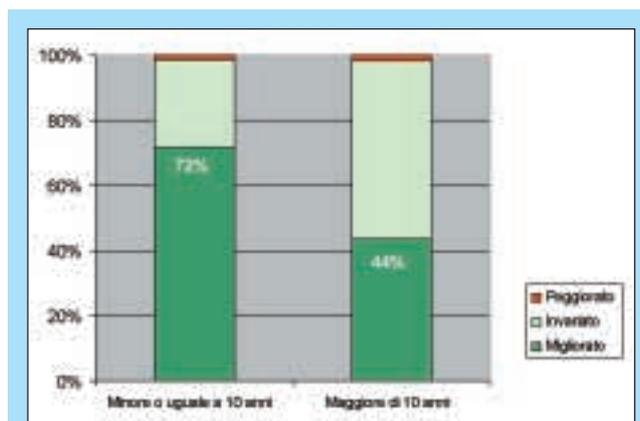


FIGURA 3 - Effetto del trattamento sui segni totali, rispetto ai due gruppi di età.

adrenergico e glutammatergico)<sup>27</sup> ed inibire in modo reversibile l'attività cerebrale della MAO-A e -B, aumentando, così, i livelli di dopamina<sup>28</sup>. Recenti evidenze attribuiscono a questo estratto la capacità di proteggere i neuroni dalla tossicità della beta-amiloide<sup>29</sup>, fattore chiave della patogenesi del morbo di Alzheimer e delle forme ad esso correlate. Esperimenti *in vivo* hanno anche dimostrato che

l'EGb stimola il metabolismo cerebrale, migliora la memoria a breve termine, ed esercita effetti positivi e riproducibili sulle funzioni cognitive di malati di Alzheimer<sup>30</sup>.

C'è infine da tenere presente che i risultati ottenuti (sia in termini di effetto sui pazienti che in termini di effetto sui segni), risentono del tipo di studio, condotto sulla base di risposte ad un questionario. Per quanto progettato con estrema attenzione<sup>22</sup>, per evitare di condizionare il proprietario e, nello stesso tempo, per stimolarne risposte oggettive, tale strumento soffre inevitabilmente di un intrinseco vizio legato alla soggettività del giudizio. Prova ne è che, a fronte di una percentuale di risposta positiva al trattamento pari al 66% (calcolata, come detto, in base ai segni definiti migliorati), il giudizio complessivo espresso dal proprietario fa emergere un miglioramento nell'83% dei casi.

## CONCLUSIONI

Sebbene il presente studio pilota presenti intrinseche limitazioni legate al ridotto numero di pazienti e al disegno in aperto non-controllato, i risultati ottenuti suggeriscono che il nutraceutico testato sia utilmente impiegabile nel management dei disordini cognitivo-comportamentali del cane anziano.

I risultati rivestono particolare interesse soprattutto alla luce della natura ingravesciente del disturbo in esame, tale per cui la mancata progressione del segno clinico potrebbe rappresentare di per sé un beneficio per il soggetto.

Ulteriori studi basati su test di memoria in cani stabulati sono attualmente in corso. I loro risultati potrebbero auspicabilmente confermare quanto ottenuto nel presente studio pilota.

## Ringraziamenti

*Si desidera ringraziare Innovet Italia Srl per aver reso possibile la realizzazione del presente studio.*

## Parole chiave

*Invecchiamento cerebrale, disordini comportamentali, cane, neurodegenerazione, neuroprotezione, fosfatidilserina, ginkgo biloba.*

## Key words

*Brain ageing, behaviour disorders, dogs, neurodegeneration, neuroprotection, phosphatidylserine, ginkgo biloba.*

## Bibliografia

- Leaf A: Invecchiamento e longevità. In: L'invecchiamento. Le Scienze Quaderni 79: 22, 1994.
- Colle M-A, Hauw J-J, Crespeau F, et al: Vascular and parenchymal A beta deposition in the aging dog: correlation with behavior. *Neurobiol Aging* 21(5):695-704, 2000.
- Dimakopoulos AC, Mayer RJ: Aspects of neurodegeneration in the canine brain. *J Nutr* 132 (6 Suppl 2):1579S-1582S, 2002.
- Pugliese M, Carrasco JL, Andrade C, et al: Severe cognitive impairment correlates with higher cerebrospinal fluid levels of lactate and pyruvate in a canine model of senile dementia. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr* 29(4):603-610, 2005.
- Rofina J, van Andel I, van Ederen AM, et al: 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, 2003.
- Rofina JE, Singh K, Skoumalova-Vesela A, et al: Histochemical accumulation of oxidative damage products is associated with Alzheimer-like pathology in the canine. *Amyloid* 11(2):90-100, 2004.
- Skoumalova A, Rofina J, Schwippelova Z, et al: The role of free radicals in canine counterpart of senile dementia of the Alzheimer type. *Exp Gerontol* 38(6):711-719, 2003.
- Landsberg G, Araujo JA: Behavior problems in geriatric pets. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 35(3):675-698, 2005.
- Borras D, Ferrer I, Pumarola M: Age-related changes in the brain of the dog. *Vet Pathol* 36(3):202-211, 1999.
- Araujo JA, Studzinski CM, Milgram NW: Further evidence for the cholinergic hypothesis of aging and dementia from the canine model of aging. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29(3):411-422, 2005.
- Magnusson KR, Scanga C, Wagner AE, et al: Changes in anesthetic sensitivity and glutamate receptors in the aging canine brain. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 55(9):B448-B454, 2000.
- Milgram NW, Ivy GO, Murphy MP, et al: Effects of chronic oral administration of L-deprenyl in the dog. *Pharmacol. Behav* 51:421-428, 1995.
- Studzinski CM, Araujo JA, Milgram NW: The canine model of human cognitive aging and dementia: pharmacological validity of the model for assessment of human cognitive-enhancing drugs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29:489-498, 2005.
- Landsberg G: Therapeutic agents for the treatment of cognitive dysfunction syndrome in senior dogs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29(3):471-479, 2005.
- Araujo JA, Studzinski CM, Head E, et al: Assessment of nutritional interventions for modification of age-associated cognitive decline using a canine model of human aging. *AGE* 27:1-11, 2005.
- Head E, Zicker SC: Nutraceuticals, aging, and cognitive dysfunction. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 34(1):217-228, 2004.
- Heath SE, Barabas S, Craze P: Trial to measure the effects of a nutraceutical when compared to a placebo in the management of behavioural symptoms relating to cognitive dysfunction in aged dogs. CABTSG Study Day, Council House, Birmingham, 2004, pp. 31-32.
- Osella MC, Re G, Odore R, et al: Canine cognitive dysfunction: prevalence, clinical signs and treatment with a nutraceutical. 5th IVBM meeting, Minneapolis USA, 2005.
- Osella MC, Miolo A, Badino P, et al: A new nutraceutical approach to brain aging in dogs and cats. 9th ESVN Congress, Grugliasco Italy, 2005, p.87.
- Osella MC: Il "practice management" del paziente anziano. Il punto di vista del comportamentalista. 50mo Congresso Nazionale SCIVAC, Rimini, 2005, p.240.
- Colangeli R, Fassola F, Furlanello T, et al: Riconoscere e monitorare i segni clinici di invecchiamento cerebrale nel cane: una metodologia per il veterinario generalista. *Veterinaria*; in press
- Colangeli R, Fassola F, Furlanello T, et al: Riconoscere e monitorare i segni clinici di invecchiamento cerebrale nel cane: una metodologia per il veterinario generalista. 50mo Congresso Nazionale SCIVAC, Rimini, 2005, p.364
- Samson JC: The biological basis of phosphatidylserine pharmacology. *Clin Trials J* 24:1-8, 1987.
- Anonymous: Phosphatidylserine Monograph. *Altern Med Rev* 4(2):115-117, 1999.
- Cenacchi T, Bertoldin T, Farina C, et al: Cognitive decline in the elderly: a double-blind, placebo-controlled multicenter study on efficacy of phosphatidylserine administration. *Aging Clin Exp Res* 5(2):123-133, 1993.
- Suzuki S, Yamatoya H, Sakai M, et al: Oral administration of soybean lecithin transphosphatidylated phosphatidylserine improves memory impairment in aged rats. *J Nutr* 131(11):2951-2956, 2001.
- Ahlemeyer B, Krieglstein J: Neuroprotective effects of Ginkgo biloba extract. *Cell Mol Life Sci* 60(9):1779-1792, 2003.
- White HL, Scates PW, Cooper BR: Extracts of Ginkgo biloba leaves inhibit monoamine oxidase. *Life Sci* 58:1315-1321, 1996.
- Yao Z, Drieu K, Papadopoulos V: The Ginkgo biloba extract EGb 761 rescues the PC12 neuronal cells from beta-amyloid-induced cell death by inhibiting the formation of beta-amyloid-derived diffusible neurotoxic ligands. *Brain Res* 889(1-2):181-190, 2001.
- McKenna DJ, Jones K, Hughes K: Efficacy, safety, and use of ginkgo biloba in clinical and preclinical applications. *Altern Ther Health Med* 7(5):70-90, 2001.