

Zaburzenia pamięci u zwierząt towarzyszących – przyczyny, objawy, zapobieganie

Magdalena Stanek¹, Bartłomiej Babiński¹, Natasza Święcicka², Marcin Komosa³

z Katedry Fizjologii Zwierząt i Zoofizjoterapii¹ oraz Katedry Hodowli i Żywienia Zwierząt² Wydziału Hodowli i Biologii Zwierząt² Politechniki Bydgoskiej im. J.J. Śniadeckich oraz Wydziału Lekarskiego Poznańskiej Akademii Medycznej Nauk Stosowanych im. Księcia Mieszka I³

Zmiany w zachowaniu zwierząt często są wynikiem problemów związanych z pamięcią, zwłaszcza u osobników w wieku geriatrycznym. Zachodzą one na tyle wolno, że nie od razu są zauważane przez człowieka i często nie wynikają z nowego problemu, ale ich źródłem jest czynnik już wcześniej istniejący, z którym w młodszym wieku pomimo uciążliwości dawały sobie radę. Geriatryczne zmiany w behawiorze zwierzęcia niepowiązane ze stanem medycznym osobnika określa się jako zespół zaburzeń poznawczych (ang. cognitive dysfunction syndrome, CDS), potocznie zwany demencją, występuje zarówno u starszych psów, jak i kotów. Można porównać go do demencji starczej lub objawów choroby Alzheimera pojawiającej się u ludzi. Jednak demencja występująca u ludzi jest definiowana jako zaawansowany etap choroby, który jest następstwem schorzeń, takich jak wspomniana choroba Alzheimera, choroba Parkinsona oraz choroba Huntingtona (1). Przebiegowi choroby Alzheimera u ludzi odpowiada przebieg zespołu zaburzeń poznawczych u psów, co wykorzystywane jest w badaniach nad leczeniem, profilaktyką i łagodzeniem objawów choroby u obu gatunków (2). W przypadku chorób psów, jak i kotów nie różni się podtypów demencji starczej (3). Ponadto nazwy „demencja” i „zespół zaburzeń poznawczych” stosowane są wymiennie. Przypuszcza się, że dzieje się tak ze względu na szerszy zakres zmian chorobowych, który przypisywany jest „zespolowi zaburzeń”, w przeciwieństwie do choroby Alzheimera, która odnosi się do specyficznych dla tego schorzenia objawów. Stwierdza się, iż medycyna weterynaryjna w tym zakresie nie jest na tyle rozwinięta, by dostępne metody diagnostyczne zwierząt mogły pozwolić na tak dokładne rozpoznanie, jak w przypadku medycyny ludzi.

Przyczyny zespołu zaburzeń poznawczych

Przyczyną zespołu zaburzeń poznawczych są zmiany zachodzące w organizmie, zwłaszcza neurologiczne, które powstają na skutek starzenia się organizmu. Ta stale postępująca choroba upośledza zdolność zwierzęcia do prawidłowego funkcjonowania oraz wpływa na skrócenie długości jego życia (3). Według Bain i wsp. (4) zmiany w zachowaniu związane z wiekiem u psów mają charakter postępujący. Ich stopniowe pogorszenie od pierwszych pojawiających się objawów następuje w ciągu kolejnych 6 do 18 miesięcy. Zwierzęta dotknięte tego typu schorzeniem wykazują symptomy typowe dla regresji funkcjonowania komórek nerwowych w mózgu,

Memory disorders in companion animals – the causes, the symptoms and the protective measures

Stanek M.¹, Babiński B.¹, Święcicka N.², Komosa M.³, Department of Animal Physiology and Physiotherapy¹, Department of Animal Breeding and Nutrition², Faculty of Animal Breeding and Biology, Bydgoszcz University of Science and Technology, Faculty of Medicine, Poznań Medical University of Applied Sciences named Prince Mieszko I³

The cause of cognitive dysfunction syndrome (CDS), are behavioral, especially neurologic ones, which occur as a result of aging. Animals affected show symptoms typical of regression of the nerve cells functioning in the brain, which may occur at different ages depending on the species, breed or even the size of the animal. The presented problem of cognitive disorders is largely related to the action of membrane receptors coupled with the ion channels, therefore called ionotropic receptors. The neurotransmitter released by the presynaptic neuron moves towards the postsynaptic cell and connects there with its specific receptor, resulting in a change in membrane potential and transmission of a nerve impulse. The appropriate concentration of ionotropic receptor activators has a beneficial effect on the transmission of nerve impulses, however their excess may be neurotoxic and may lead to the apoptotic death of nerve cells. This phenomenon is called excitotoxicity (excitation toxicity). AMPA and NMDA glutamate receptors are transmembrane ion channels, critically important for healthy nervous system function. Excitotoxicity occurs when there is excessive activation of AMPA and NMDA by glutamic acid, that leads to neurodegenerative diseases, i.e. Alzheimer's disease, Parkinson's disease or amyotrophic lateral sclerosis in humans. In this article we present current knowledge on similar neurologic problems in small animals.

Keywords: cognitive disorders syndrome, ionotropic receptors, hippocampus.

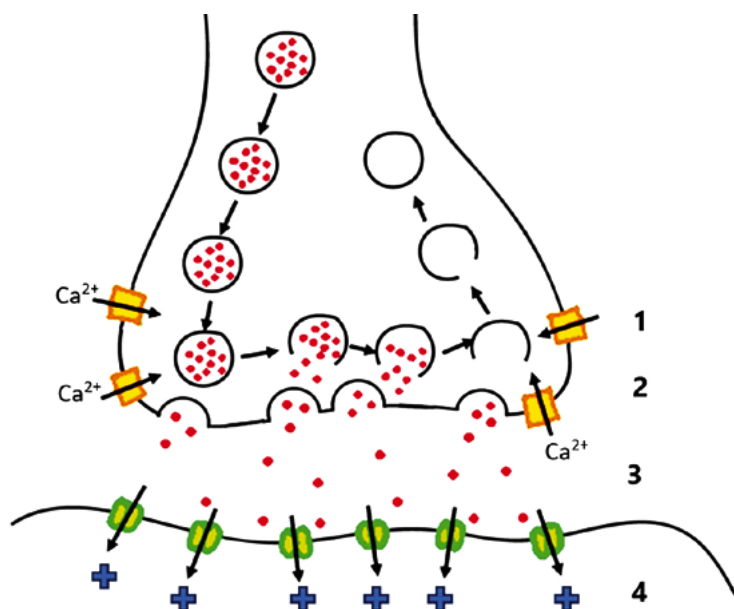
które mogą pojawiać się w różnym wieku, w zależności od gatunku, rasy czy nawet wielkości zwierzęcia. U psów dużych pierwsze symptomy odnotowuje się ok. 7–8. roku życia, a u ras małych ok. 10. roku życia. Podobnie w przypadku kotów – początki pojawiającej się demencji można już zaobserwować u osobników ośmioletnich, jednak zdecydowanie częściej będzie to okres między 10. a 15. rokiem życia. Cerna i wsp. (5) wykazali, że ponad 1/4 kotów między 11. a 14. rokiem życia doświadcza pogorszenia funkcji kognitywnych, a w przypadku osobników powyżej 15. roku życia proporcja ta rośnie do ponad połowy populacji. Demencja najczęściej wywołana jest przez zachodzące w mózgu choroby neurodegeneracyjne. Objawy zaburzeń poznawczych ujawniają się, kiedy dochodzi do naruszenia poszczególnych struktur, m.in. kory przedczołowej, kory skroniowej, kory potylicznej oraz hipokampa i obecnych w nim

receptorów odpowiedzialnych za prawidłowe funkcjonowanie komórek nerwowych i przekazywanie neuroprzekaźników (6).

Mechanizm działania receptorów jonotropowych

Przedstawiony powyżej problem zaburzeń kognytywnych jest w dużej mierze związany z działaniem receptorów błonowych, sprzężonych z tak zwanymi kanałami jonowymi, zwanymi w związku z tym receptorami jonotropowymi. Receptory te są to złożone kompleksy białkowe zlokalizowane na błonie komórek nerwowych i glejowych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego (7). Odpowiadają one za przepływ jonów, tj.: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} w poprzek błony komórkowej zgodnie z gradientem ich stężeń. Proces ten ma szczególne znaczenie w funkcjonowaniu układu nerwowego przy przekazywaniu sygnału w synapsach i odgrywa kluczową rolę w regulacji wielu ważnych funkcji neurologicznych, tj.: oddychaniu, poruszaniu się, uczeniu się, tworzeniu pamięci oraz neuroplastyczności. Receptory jonotropowe nazywane są kanałami jonowymi bramkowanymi ligandami, czyli wiążącymi się z odpowiednimi neuroprzekaźnikami. Neuroprzekaźnik, który zostaje wydzielony przez neuron presynaptyczny, przemieszcza się w kierunku komórki postsynaptycznej synapsy i tam łączy się ze specyficznym dla siebie receptorem, na skutek czego następuje zmiana potencjału błonowego i przekazanie impulsu nerwowego. Proces ten przebiega w następujących kolejnych etapach (ryc. 1):

- 1) depolaryzacja błony na skutek wzrostu potencjału,
- 2) otwarcie kanałów wapniowych i przepływ jonów Ca^{2+} do neuronu presynaptycznego,



Ryc. 1. Mechanizm przekazywania sygnałów nerwowych

1. Depolaryzacja błony na skutek wzrostu potencjału
2. Otwarcie kanałów wapniowych i przepływ jonów Ca^{2+} do neuronu presynaptycznego
3. Połączenie pęcherzyka synaptycznego z błoną, uwolnienie neuroprzekaźników do szczeliny synaptycznej, połączenie się neurotransmitera z receptorem zlokalizowanym w błonie postsynaptycznej
4. Wpływ jonów dodatnich do komórki postsynaptycznej oraz zmiana potencjału błonowego

3) połączenie pęcherzyka synaptycznego z błoną, uwolnienie neuroprzekaźników do szczeliny synaptycznej, połączenie się neurotransmitera z receptorem zlokalizowanym w błonie postsynaptycznej,

4) wpływ jonów dodatnich do komórki postsynaptycznej oraz zmiana potencjału błonowego.

Po przekazaniu impulsu nerwowego neurotransmitter zostaje zdezaktywowany przez odpowiedni enzym, receptor w błonie postsynaptycznej ulega zamknięciu, a jony potasu przywracają ujemny potencjał spoczynkowy.

Pierwsze wzmianki na temat mechanizmu działania receptorów jonotropowych sięgają końca XIX wieku, a prekursorem tych badań był Emil du Bois-Reymond – niemiecki lekarz, zoolog i badacz układu nerwowego, który potwierdził, że impulsy elektryczne przemieszczają się wzdłuż włókien nerwowych. Dalsze badania w tym obszarze wyłoniły teorię Juliusa Bernsteina (1905 r.), według której impulsy nerwowe przekazywane są dzięki przepuszczalności jonów przez błony komórkowe. Dynamiczny rozwój badań nad receptorami jonotropowymi przypadający na połowę XX wieku potwierdził, że substancja bioaktywna, zwana acetylocholiną, pełni istotną funkcję aktywatora dla receptorów jonotropowych generujących przepływ jonów przez błonę. Za długoletnie badania potwierdzające rolę acetylocholino jako neuroprzekaźnika w układzie nerwowym Henry Dale, brytyjski fizjolog i farmaceuta, otrzymał w 1958 r. Nagrodę Nobla. Do receptorów jonotropowych zalicza się receptory:

- GABA – aktywowane przez kwas γ -aminomasłowy (neuroprzekaźnik białkowy), odpowiadają za łagodzenie napięcia nerwowego, relaksację mięśni, zmniejszenie poczucia lęku oraz działają uspokajająco i usypiająco;
- glicynowe – aktywowane przez glicynę, β -alaninę i taurynę (neuroprzekaźniki aminokwasowe), odpowiadają za kontrolę ruchową, oddychanie i właściwe funkcjonowanie serca;
- serotoninowe – aktywowane przez serotoninę (neuroprzekaźnik z grupy amin biogennych), odpowiadają za regulację funkcji snu, nastroju i odczuwanie bólu oraz apetyt;
- nikotynowe – aktywowane przez acetylocholinę (neuroprzekaźnik organiczny, ester kwasu octowego i choliny), odpowiadają za procesy poznawcze, uczenie się, pamięć, koncentrację, odczuwanie bólu, termoregulację, kontrolę funkcji układu krążenia i rozwoju uzależnień;
- glutaminianowe (NMDA, AMPA i KA) – aktywowane przez kwas glutaminowy (neuroprzekaźnik białkowy, najbardziej rozpowszechniony pobudzający neurotransmitter w ośrodkowym układzie nerwowym kręgowców), odpowiadają za plastyczność synaptyczną, uczenie się i pamięć; skróty receptorów pochodzą od agonistów kwasu glutaminowego, czyli substancji, które aktywują selektywnie receptor i są to odpowiednio: kwas N-metylo-D-asparaginowy, kwas α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego oraz kwas kainowy.

Charakterystyka receptorów jonotropowych regulujących funkcje kognitywne

Cholinergiczne receptory nikotynowe (nAChRs) były pierwszymi poznanymi kanałami jonowymi bramkowanymi ligandem, jakim jest acetylocholina. Receptory te zlokalizowane są w mięśniach szkieletowych, w części przywspółczulnej autonomicznego układu nerwowego i w ośrodkowym układzie nerwowym, występują w wielu strukturach mózgu, m.in. w mezolimbicznym układzie dopaminergicznym, korze przedczołowej, ciele migdałowatym oraz w hipokampie (w regionach CA1, CA2, CA3, CA4, warstwie promienistej, podporze hipokampa, korze śródwęchowej i zakręcie zęba; 8). Obecne są w neuronach, w komórkach mikrogleju oraz astrocytach, a także makrofagach. Receptory te ulegają ekspresji w neuronach hipokampa oraz kory mózgowej, które są ważnymi regionami odpowiedzialnymi za regulację funkcji korowych związanych z pamięcią, uczeniem się i koncentracją (9).

Receptory NMDA, AMPA i KA są typem glutaminianergicznych receptorów jonotropowych rozmieszczonych względnie równomiernie w całym mózgu, a ich największe zagęszczenie stwierdzono w korze mózgowej, hipokampie, prążkowi, przegrodzie i jądrach migdałowatych. Odgrywają one kluczową rolę w regulacji fizjologicznych procesów związanych z uczeniem się i pamięcią. Są to kompleksy białkowe pełniące rolę kanałów jonowych, przez które przepływają jony Ca^{2+} i Na^+ do wnętrza, a jonów K^+ na zewnątrz komórki. Receptor NMDA w normalnych warunkach jest pobudzany tylko przez glutaminian i aktywowany przez N-metylo-D-asparaginian, a dodatkowym warunkiem aktywacji tego receptora jest jednoczesne przyłączenie aminokwasu białkowego glicyny lub seryny. Receptor ten reaguje na neuroprzebieżnik wyłącznie wtedy, gdy błona komórkowa już jest częściowo zdepolaryzowana, czyli ma miejsce zmiana potencjału błonowego komórki, następująca na skutek wzrostu poziomu jonów Na^+ w cytoplazmie. Gdy receptor NMDA łączy się z glutaminianem w normalnych warunkach, jego kanał jonowy jest zablokowany przez jony magnezu (Mg^{2+}) i jest nieprzepuszczalny dla innych jonów. W momencie depolaryzacji błony, czyli obniżenia ładunku ujemnego, jony Mg^{2+} zostają usunięte i wówczas jest możliwe otwarcie kanału jonowego przez glutaminian. Dlatego też do pobudzenia receptora NMDA niezbędna jest współpraca z innym typem receptora glutaminianergicznego – receptorem AMPA. Dopiero gdy AMPA zostaje aktywowany przez glutaminian, dochodzi do depolaryzacji błony, a następnie aktywacji sąsiednich receptorów NMDA. Napływ jonów Ca^{2+} do wnętrza komórki powoduje zwiększenie aktywności receptorów AMPA lub ich wrażliwości, co jest ważne dla mechanizmu LTP (ang. long-term potentiation – długotrwałego wzmocnienia synaptycznego; 10).

Receptory KA zlokalizowane są głównie w korze obręczy, jądrze ogoniastym, wzgórze, podwzgórze oraz rejonie CA3 hipokampa (gdzie prawdopodobnie mogą być także receptorami presynaptycznymi). Receptory KA mają powinowactwo do kwasu

kainowego i po stymulacji regulują poziom jonów Na^+ i K^+ w komórce. Receptory te są najmniej znanymi ze wszystkich receptorów glutaminianergicznych. Ze względu na ich lokalizację stymulacja tych receptorów może prowadzić do pobudzenia neuronu, co prowadzi do ekscytotoksyczności i drgawek lub też, w przypadku receptorów zlokalizowanych na zakończeniach neuronów, do regulacji uwalniania neurotransmiterów (11).

Odpowiednie stężenie aktywatorów receptorów jonotropowych wpływa korzystnie na przekazywanie impulsów nerwowych, niestety ich nadmiar może być neurotoksyczny i może prowadzić do śmierci komórek nerwowych (apoptozy). Zjawisko to określa się mianem ekscytotoksyczności (toksyczności z pobudzenia). Ekscytotoksyczność zachodzi w sytuacji, gdy dojdzie do nadmiernej aktywacji receptorów AMPA i NMDA przez ekscytotoksyczny neurotransmitter – kwas glutaminowy, co prowadzi do chorób neurodegeneracyjnych, tj.: choroby Alzheimera, choroby Parkinsona czy stwardnienia zanikowego bocznego (12). Zbyt wysokie stężenie glutaminianu może wywołać ekscytotoksyczność poprzez zwiększenie liczby jonów Ca^{2+} , co aktywuje liczne enzymy, w tym fosfolipazy, endonukleazy i proteazy, takie jak kalpaina, które uszkadzają struktury komórkowe, składniki cytoszkieletu, błon komórkowych i DNA.

Hipoteza badawcza zakłada istnienie heterogennych receptorów, tj. GABAA lub NMDAR, zlokalizowanych w zakończeniach nerwowych i strukturach neuronalnych, wyspecjalizowanych w uwalnianiu neuroprzebieżników, które sprzyjają integracji sygnalizacji chemicznej poprzez interakcje wewnątrz-błonowe, wpływając na wydajność sieci neuronowej (13). Receptory te odgrywają złożoną rolę w kontroli przewodnictwa synaptycznego, ale także powstrzymują ekscytotoksyczność, co stanowi ważny cel w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych. Poznanie mechanizmów współdziałania różnych receptorów oraz neuroprzebieżników (kwas glutaminowy a kwas γ -aminomasłowy) może mieć praktyczne zastosowanie w terapii schorzeń ośrodkowego układu nerwowego (14). Aktywacja presynaptycznych receptorów GABAA redukuje depolaryzację wywołaną napływem Ca^{2+} i prowadzi do zahamowania uwalniania glutaminianu. Seal i Edwards (15) potwierdzają, że jednoczesne uwalnianie obu neuroprzebieżników (glutaminian i kwas γ -aminomasłowy) z jednego neuronu pozwala na kontrolę transmisji, co może wpływać korzystnie na dojrzewanie synaps, wspomagać aktywność motoryczną i przeciwdziałać ekscytotoksyczności. Potwierdza to, że procesy fizjologiczne związane z prawidłowym funkcjonowaniem sieci neuronów wymagają równowagi pomiędzy pobudzeniem przez układ glutaminianergiczny i hamowaniem przez układ GABA-ergiczny.

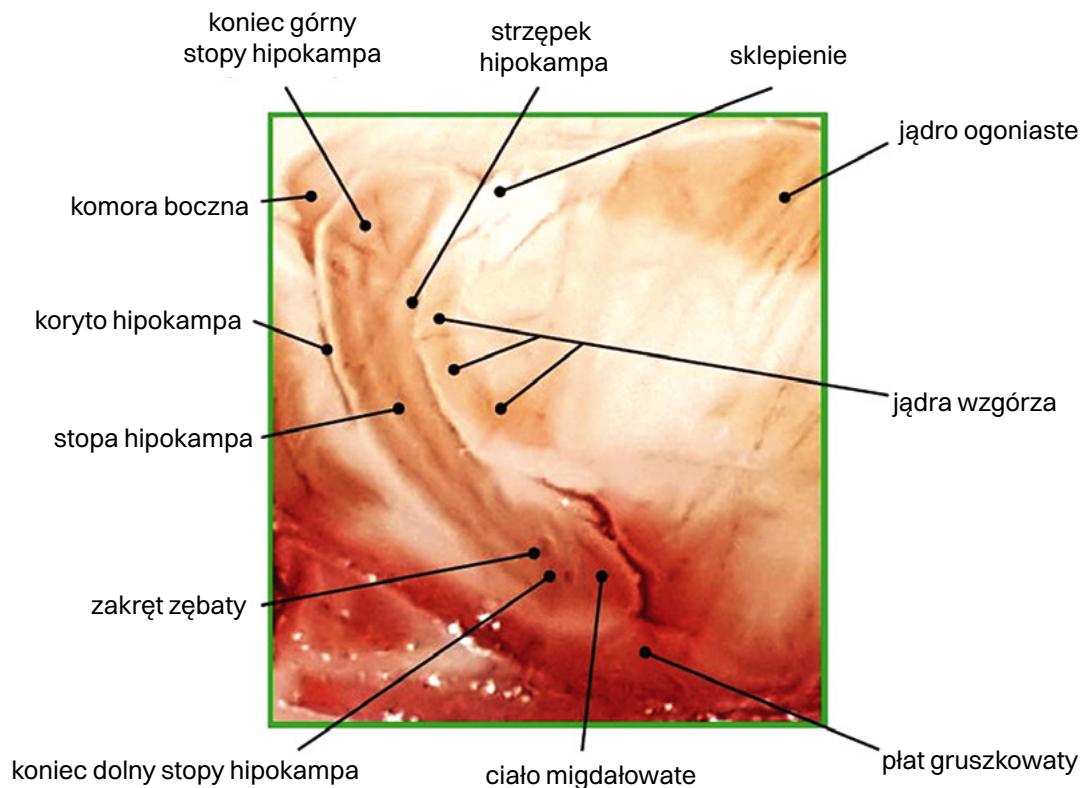
Rola hipokampa podczas procesu nabywania doświadczeń i rozwiązywania trudnych sytuacji

Za zdobywanie doświadczeń odpowiedzialne są w dużej mierze elementy tak zwanego płaszcza starego, zwanego także płaszczem pierwotnym (*archipallium*).

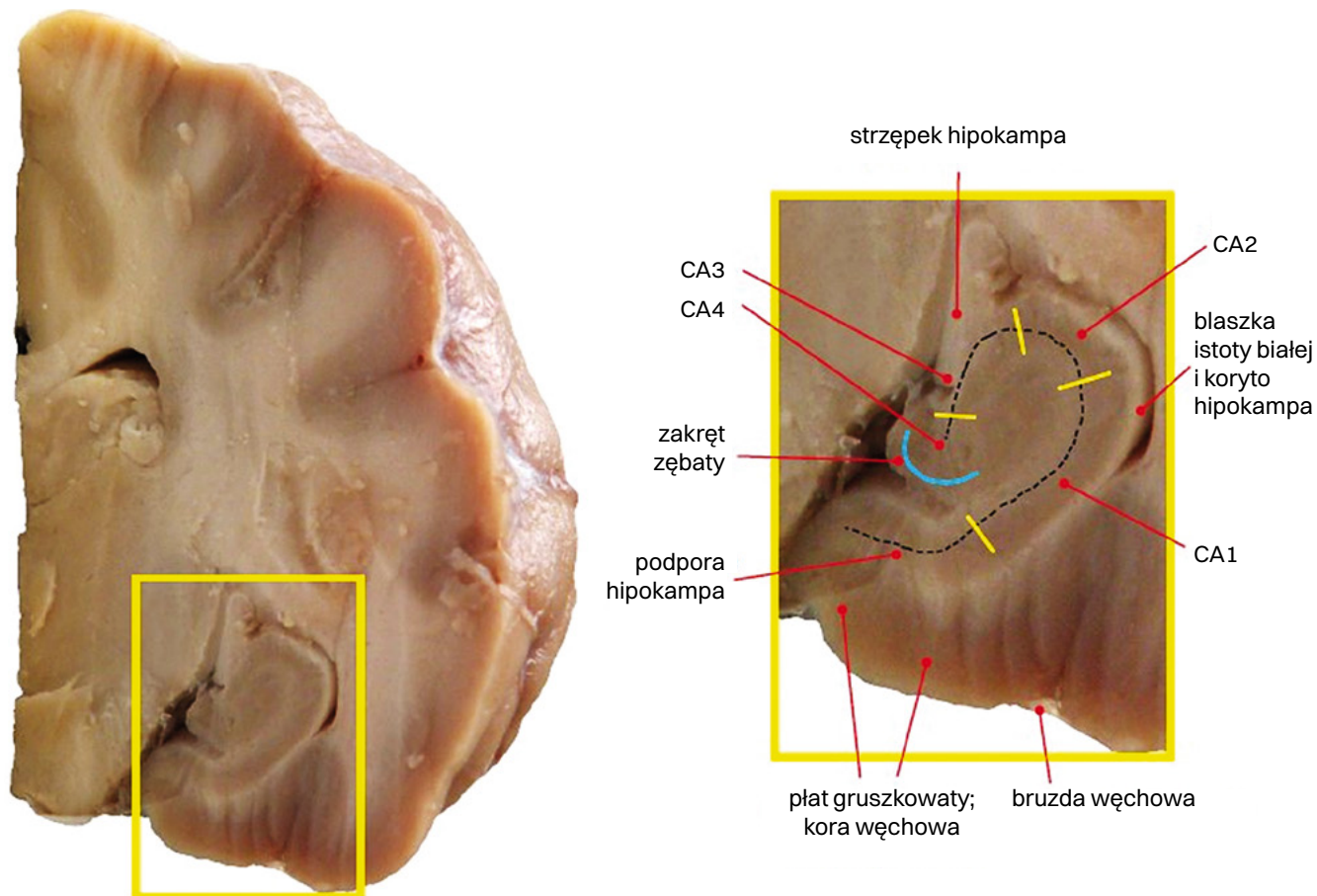
U ssaków, w tym psów i kotów, zajmuje on miejsce na dnice komór bocznych oraz w przyśrodkowych częściach półkul kresomózgowia. Wśród jego struktur szczególne znaczenie pełni hipokamp, który jest zarazem jednym z ogniw układu limbicznego. Ta ciekawa w kształcie struktura, przypominająca konik morski, służy do zarejestrowania danego zdarzenia, czyli zainicjowania utworzenia pamięci o nim (ryc. 2). Wykazano zwiększenie pojemności hipokampa u odpowiednio trenowanych zwierząt doświadczalnych (16). W dużej mierze dzięki jego aktywności powstają także odruchy warunkowe, stąd na sam zapach, widok czy dźwięk, który niegdyś towarzyszył np. bólowi, dochodzi do postawienia organizmu w stan gotowości. Niejednokrotnie mechanizm ten ratuje życie lub przyczynia się do rozwinięcia określonej strategii działania w sytuacji wyjątkowej. Uważa się, że zwierzęta dzięki lepiej rozwiązują problemy w porównaniu do zwierząt udomowionych, przed którymi zazwyczaj nie stawia się szczególnych wymagań i nie zmusza do samodzielności. Jednak w przypadku psów, a zwłaszcza osobników wykorzystywanych przez człowieka przede wszystkim w związku ze zdolnościami węchowymi, aktywność mózgowia łącznie z hipokampem może być ponadprzeciętna w porównaniu do innych zwierząt udomowionych.

W mózgowiu dorosłych ssaków zidentyfikowano jedynie dwa miejsca, w których zachodzi neurogeneza, stąd nazywane są one potocznie gniazdami lub kolebkami nowych komórek nerwowych. Jedno

z tych miejsc to właśnie część hipokampa, zwana zakrętem zębatym (*gyrus dentatus*). Okazuje się, że mechanizm zarejestrowania nowego wydarzenia jest nierozdzielnie związany z pojawieniem się nowych neuronów, które zostają włączone do neuronalnych obwodów hipokampa (17). Kwestia ich liczby u różnych gatunków zwierząt pozostaje pytaniem otwartym. Jednak w procesie poznawczym nie chodzi tylko o samo zapisanie wydarzenia w pamięci, lecz także o separowanie wspomnień. Dlatego te osobniki, u których neurogeneza w zakręcie zębatym przebiega poprawnie, uczą się szybciej odróżniać sytuację rzeczywiście niebezpieczną od podobnej lub rozpoznawać miejsce, w którym wcześniej doznały bólu od miejsca, które je tylko przypomina. Zjawisko to nazwano separacją wzorców. Znamienne jest, iż w stresie przewlekłym, jak również w wieku starszym przebieg neurogenezy w zakręcie zębatym zostaje zakłócony. Ponadto, pojawiająca się wtedy depresja często jeszcze potęguje te zaburzenia (18). Podłoże tego niekorzystnego procesu jest skomplikowane, gdyż związane jest z zachwianiem równowagi układu odpornościowego, poziomu wytwarzanych glikokortykoidów oraz poziomu uwalnianych cytokin. Jeśli dochodzi do zahamowania neurogenezy, siłą rzeczy nie mogą wbudowywać się w obwody hipokampa nowe komórki, co częściowo wyjaśnia jego degenerację. Co więcej, stwierdzono, że właśnie hipokamp cechuje się największą gęstością receptorów dla mineralokortykoidów i glikokortykoidów.



Ryc. 2. Przekrój podłużny przez fragment lewej strony mózgowia psa rasy labrador. Uwagę zwraca bardzo bliskie sąsiedztwo, a w zasadzie łączność płata gruszkowatego z końcem dolnym stopy hipokampa i z ciałem migdałowatym. Takie położenie umożliwia łatwość przekazu informacji opartej na analizie zapachu do struktur związanych z emocjami, instynktami i procesami zapamiętywania. Warta podkreślenia jest także rola jądra ogoniastego, która polega w dużej mierze na połączeniu układu limbicznego z korą czołową. Dzięki temu informacje poznawcze są integrowane z odczuciami emocjonalnymi. Stąd dysfunkcja jądra ogoniastego skutkować może silną apatią



Ryc. 3. Wycinek z przekroju poprzecznego prawej strony mózgu przedstawiający dolną część formacji hipokampa wraz z przyległymi strukturami na przykładzie psa (spaniela). Zauważyć można charakterystyczny układ budowy wewnętrznej stopy hipokampa, nieco przypominający spiralę (przerwana linia). Taka uporządkowana budowa pozwoliła wyodrębnić pola, zwane obszarami lub sektorami CA1–CA4 (odcinki zawarte pomiędzy żółtymi liniami). Skrót pochodzi od dawnej nazwy stopy hipokampa, czyli rogu Ammona – *cornu Ammonis*

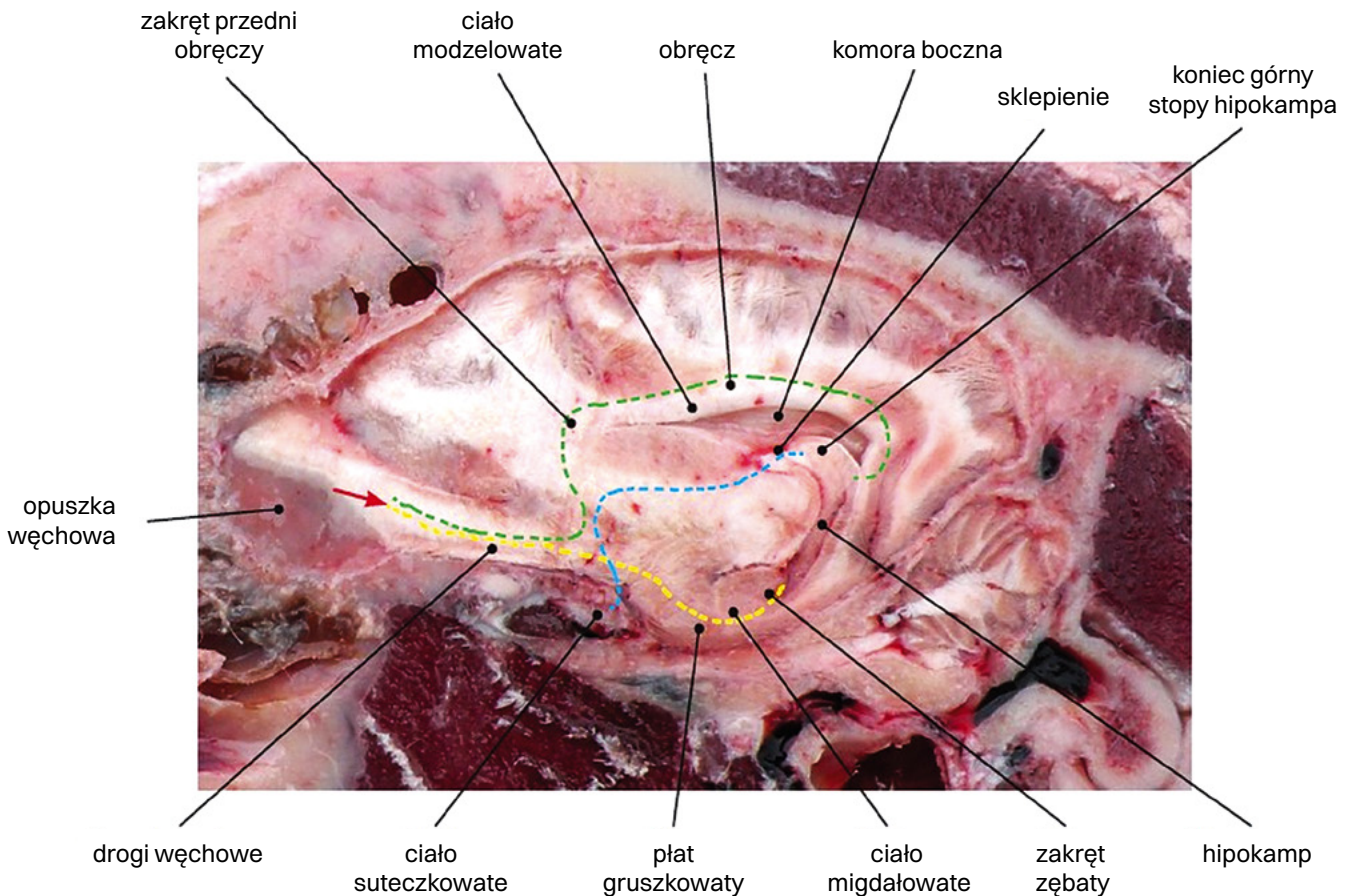
Hormony te produkowane są przez korę nadnerczy i choć krążą po całym organizmie, to w mózgowiu regulują uwalnianie neuroprzekazników w synapsach. O ile w stresie umiarkowanym, niejako wpisanym w normalność funkcjonowania, wzmocnienie przekazywania synaptycznego stymuluje pamięć roboczą, to w stresie przewlekłym zbyt duże stężenie glikokortykoidów działa destrukcyjnie i niszczy komórki hipokampa. Osłabiona jest wówczas zwłaszcza pamięć przestrzenna, ponieważ zanikają dendryty w tak zwanym obszarze CA3 hipokampa (ryc. 3). Dlatego zwierzęta mogą mieć trudności z orientacją, w tym z odnalezieniem drogi, nawet jeśli wcześniej były obeznane z danym terenem. Jeśli w dodatku na skutek zahamowania neurogenezy dochodzi do deficytu nowych neuronów, zakłócona zostaje separacja wzorców, stąd bezradność w starszym wieku lub irracjonalne zachowania i brak logiki w próbach uwolnienia się z trudnej sytuacji w przypadku osobników poddanych permanentnemu stresowi. Warto przy okazji nadmienić, że doświadczenia wykazały, iż zwiększona aktywność ruchowa wpływa stymulująco na neurogenezę. Stąd ograniczenie przestrzeni, nie mówiąc o uwięzieniu, jest jedną z najcięższych sytuacji, z którą organizm trudno sobie radzi. W świetle powyższych danych można postawić tezę, iż hipokamp wraz z powiązanymi z nim strukturami mózgowia nie jest u zwierząt utrzymywanych

w warunkach domowych aktywowany w takim samym stopniu, co u osobników poddawanych bodźcom środowiska naturalnego. Niebagatelne znaczenie może mieć zwłaszcza w przypadku psów odebranie zwierzętom możliwości analizy szerokiego spektrum odorantów, czyli lotnych związków chemicznych odpowiedzialnych za pobudzenie licznych receptorów węchowych w błędniku sitowym. Aktywacja bowiem szlaków węchowych w ogromnym stopniu wpływa na uruchomienie wielu struktur układu limbicznego, wraz z formacją hipokampa (ryc. 4). Ma to szczególne znaczenie u gatunków makrosmatycznych, do których zalicza się zwłaszcza pies.

Diagnoza zespołu zaburzeń poznawczych

Zespół zaburzeń poznawczych diagnozowany jest na podstawie analizy siedmiu zachowań zwierzęcia, które zostały objęte skrótem DISHAAL. Są nimi:

- D – dezorientacja, problemy z rozpoznawaniem znanych miejsc i osób, wokalizacja, wpatrywanie się w jeden punkt;
- I – zmiany w interakcjach społecznych, unikanie kontaktu z ludźmi lub nadmierna chęć pieszczoły, brak witania właściciela, drażliwość i agresja w kontaktach z innymi zwierzętami;
- S – sen, pobudzenie w nocy i zwiększona liczba przesypianych godzin w ciągu dnia;



Ryc. 4. Przekrój podłużny przez prawą stronę mózgowia psa rasy siberian husky. Kolorowymi liniami przedstawiono kilka powiązań pomiędzy ważniejszymi strukturami składającymi się na układ limbiczny. Linia żółta wskazuje przebieg impulsu nerwowego szlakiem: opuszka węchowa – pasmo węchowe boczne – płat gruszkowaty – jądra ciała migdałowego – hipokamp; linia zielona: opuszka węchowa – pasmo węchowe przysiódkowe – zakręt obręczy – hipokamp; linia niebieska: hipokamp – sklepienie – jądra wzgórze – jądra ciała suteczkowatego

- H – hamowanie dotychczasowych nawyków, brak sygnalizowania lub załatwiania w nieprzeznaczonych do tego miejscach potrzeb fizjologicznych;
- A – aktywność, posmutnienie, zachowania kompulsywne, pobudzenie, chodzenie bez celu, nie dbanie o higienę, zwiększony apetyt, niechęć do bawienia się zabawkami;
- A – afektywny niepokój, stany lękowe, wokalizacja, fobie słuchowe i wzrokowe;
- L – nauka, pamięć, zwiększona trudność w nauce nowych komend, a także zmniejszona zdolność do wykonywania wyuczonych zadań.

U zwierząt z CDS zmienia się ich behawior, a reakcja zmysłów na bodźce maleje bądź dochodzi do całkowitej ich dysfunkcji. Jednym z objawów jest nadmierna wokalizacja, dlatego też istotne jest przy diagnostyce różnicowej wykluczenie innych przyczyn chorobowych utraty słuchu i wzroku, powodów, które potencjalnie mogą wywoływać podobne trudności w radzeniu sobie zwierzęcia w środowisku (3, 6, 19, 20, 21). Wyniki Salvin i wsp. (22) wykazały, że w grupie 497 badanych psów w przedziale wiekowym od 8 do 19 lat aż 14% przedstawiało więcej niż 1 z objawów testu DISHAAL, co pozwoliło na potwierdzenie u tych zwierząt wystąpienia zespołu zaburzeń poznawczych. Niepokojące jest, że tylko 1,9% z tych psów miało wskazaną demencję starczą przez lekarza weterynarii. Można więc stwierdzić,

że wiele psów geriatrycznych cierpiących na zespół zaburzeń poznawczych nie zostaje zdiagnozowanych lub diagnoza postawiona jest dopiero w późniejszym stadium choroby (22). Benzal i Rodríguez (6) uważają, że rzadkie diagnozowanie zespołu zaburzeń poznawczych u psów geriatrycznych wynika z niewystraszającej świadomości wśród społeczeństwa, które bagatelizuje początkowe objawy demencji, przypisując je normalnemu procesowi starzenia się. Ponadto wystąpienie demencji starczej nie wyklucza rozwoju innych schorzeń w organizmie zwierzęcia, które dawać mogą zbliżone objawy. Dlatego też nie można zapominać, iż wiele zaburzeń świadomości, pamięci czy stanów poznawczych wynika z rozwoju przyczyny podstawowej. Schorzenia mózgu wynikające z uszkodzenia na tle niedokrwinnym, wypadki komunikacyjne, nowotwory mogą prowadzić do zaburzeń pamięci u psów i kotów, szczególnie w przypadku uszkodzenia obszarów mózgu odpowiedzialnych za pamięć. Zatrucia i toksyny mogą również wpływać na funkcje poznawcze, co objawia się zaburzeniami pamięci i wystąpieniem objawów neurologicznych. W szczególności należy zaznaczyć, iż podawanie niektórych leków bez specjalistycznej wiedzy prowadzi do intoksykacji organizmu. Preparaty na bazie permetryny i jej pochodnych są niewskazane do stosowania u kotów oraz u psów z mutacją genu MDR1. Gen MDR1 to białko transportowe

(glikoproteina-p), które znajduje się na komórkach wyścielających ściany naczyń krwionośnych, odpowiada za prawidłowe wchłanianie leków, zatrzymuje leki i związki toksyczne w naczyniach krwionośnych mózgu. Mutacja genu *MDR1* powoduje zwiększone przechodzenie tych substancji do mózgu i silniejsze ich działanie oraz zwiększa ryzyko działań niepożądanych. W tym przypadku szczególnie niebezpieczne jest stosowanie leków przeciwbiegunkowych, jak loperamid, oraz leków antymimetycznych, jak metoklopramid. Czynnikiem modulującym zachowanie zwierzęcia są także schorzenia tła metabolicznego, takie jak cukrzyca czy zaburzenia funkcjonowania tarczycy oraz toksyczne działania metabolitów i enzymów na mózg, wynikające z niewydolności nerkowej nerek czy wątroby, prowadzące do wystąpienia encefalopatii. Warto również zaznaczyć, że niektóre choroby zakaźne, jak np. wścieklizna, w szczególności w drugiej fazie swojego przebiegu, zwanej fazą podniecenia czy szału, wpływają na funkcje poznawcze zwierzęcia. Oprócz charakterystycznych objawów tej jednostki chorobowej, światłowstrętu, wodowstrętu i ślinotoku, pojawiają się zaburzenia zachowania, takie jak nadmierna i niekontrolowana wokalizacja, agresja i niesprowokowane atakowanie innych zwierząt lub ludzi, niezdolność do ruchu i drgawki czy nadpobudliwość.

Objawy behawioralne zespołu zaburzeń poznawczych

Deficyty pamięci są jednym z pierwszych rozpoznawalnych oznak zidentyfikowanych we wczesnym procesie starzenia się mózgu zarówno u psów, jak i kotów. Niewłaściwy metabolizm neuroprzekazników odpowiadających za zachowanie prawidłowego ruchu, orientacji przestrzennej, pamięci, samopoczucia i apetytu może prowadzić do zaburzenia tych funkcji (23). Problemy z pamięcią są przyczyną występującego u tych zwierząt braku orientacji w znanym im wcześniej środowisku (3). Pies może sygnalizować chęć wyjścia na spacer poprzez podchodzenie do niewłaściwych drzwi lub chęć dostania się do jakiegoś pomieszczenia, a potem zachowywać się tak, jakby nie wiedział, czemu chciał tam wejść. Zwierzę może wpadać na różne obiekty znane mu dotychczas z życia codziennego, np. meble w domu, nie potrafiąc ich wyminąć. Brak orientacji jest też częstą przyczyną problemu kuwetowego u kota, który nie potrafi przypomnieć sobie, gdzie mieści się kuweta i oddaje mocz oraz defekuje poza nią. Problem załatwiania potrzeb fizjologicznych można również zaobserwować u psów, które domagają się wyjścia na zewnątrz, ale po chwili wracają i czynność tę wykonują w domu, co spowodowane jest zaburzeniem pamięci. Przykładem tego typu dysfunkcji jest również ograniczenie bądź zupełne zaprzestanie zachowań pielęgnacyjnych. Głównie jest to zauważalne u kotów, które zapominają o czyszczeniu sierści, co skutkuje znacznym pogorszeniem jakości i kondycji okrywy włosowej, która staje się matowa, zbita i poplątana. W wyniku braku higieny zwierzę uwalnia specyficzny nieprzyjemny zapach, który jest kontrowersyjny dla

osobników tego samego gatunku, co w konsekwencji doprowadza do złych relacji w grupie. Zwierzęta z demencją mają problem z odnalezieniem misek z jedzeniem i wodą, w rezultacie może to być przyczyną niedożywienia i dodatkowo wpływać na zdrowie. Osobniki z CDS wykazują również zachowanie często niezrozumiałe dla opiekuna, w trakcie którego zwierzę „naciska” charakterystycznie głową w ścianę albo inną pionową powierzchnię tak, jakby nie było w stanie się odwrócić. Jest to poważny objaw neurologiczny, potocznie nazywany head-pressingiem (23). Przyczyną tego typu zachowania mogą być rozmaite zmiany chorobowe w układzie nerwowym, dlatego bardzo istotne jest zdiagnozowanie i wykluczenie innych prawdopodobnych schorzeń. Jednym z najczęściej obserwowanych objawów zespołu zaburzeń poznawczych u starszych kotów, w szczególności po 15. roku życia, jest niewłaściwa, nadmierna wokalizacja. Cerna i wsp. (5), powołując się na wyniki badań przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii, podają, że spośród 1000 starszych kotów u 54–66% stwierdzono zwiększoną wokalizację, z czego u 30–37% największe nasilenie wydawanych dźwięków było w godzinach nocnych. Kolejną zmianą w zachowaniu u psów i kotów z CDS jest postępujący spadek aktywności, będący konsekwencją osłabienia funkcji ośrodkowego układu nerwowego, nerwów obwodowych, jak również połączeń nerwowo-mięśniowych, co doprowadza m.in. do upośledzenia koordynacji ruchowej, zaburzenia orientacji i utraty wyuczonych nawyków. Zwierzęta mają więc problem z przemieszczaniem się, dostawianiem do ulubionych miejsc odpoczynku czy obserwacji. Powoduje to zmniejszenie możliwości korzystania ze swojego środowiska, co może wywoływać frustrację, a w konsekwencji doprowadzić do pojawienia się zachowań agresywnych. U większości kotów obserwuje się rzadsze niż zazwyczaj wychodzenie i krótsze przebywanie na zewnątrz, wynikające z mniejszej potrzeby aktywności, gorszego wzroku i słuchu, większej wrażliwości na wilgoć i niskie temperatury (23).

Innym istotnym objawem zespołu dysfunkcji poznawczej jest zmiana rytmu dobowego. Przyczyną jest pogorszenie funkcjonowania układu cholinergicznego, który wpływa na problemy z pamięcią, na zmiany funkcji motorycznych i fazy snu REM. Zaburzenia cyklu dobowego w większości przypadków przejawiają się zmniejszoną aktywnością w ciągu dnia i znacznym pobudzeniem w okresie nocnym. Zwierzęta często cierpią na bezsenność, dodatkowo są niespokojne i nerwowe. Zmienia się również preferencja miejsc snu, czy też odpoczynku. W przypadku zaburzenia cyklu dobowego oraz załatwiania potrzeb fizjologicznych w domu należy wykluczyć choroby układu moczowego, które mogą wykazywać objawy podobne do wywołanych przez CDS (3, 6, 24). Dysfunkcja bądź upośledzenie zmysłów, które wynikają z wieku, wprowadzają zwierzę w poczucie niepewności sytuacji, destabilizacji, jak i zagrożenia, co konsekwentnie będzie rozwijało w nim stany fobiczne bądź lękowe. Silne napięcie emocjonalne wynikać może również z braku zrozumienia ze strony osobników tego samego gatunku, zwłaszcza u kotów

domowych (niewychodzących) zajmujących wspólną przestrzeń. Wysyłane przez osobnika geriatrycznego sygnały komunikacyjne werbalne i niewerbalne stają się niezrozumiałe przez współmieszkańców, a on sam, ze względu na dysfunkcję niektórych zmysłów, ma ograniczony odbiór przekazywanych mu komunikatów. Podobną sytuację można zaobserwować w przypadku psów, u których relacje podczas spaceru w kontaktach z innymi osobnikami tego samego gatunku mogą ulec diametralnej zmianie.

Ograniczenia wynikające z dysfunkcji poznawczej u psów i kotów doprowadzają często do rozwoju zaburzeń behawioralnych, takich jak: zespół depresyjny sensorycznej prowadzący często do nadaktywności czy lękliwości. Zwierzęta z zespołem depresyjnej sensorycznej charakteryzują się nadmierną, nieadekwatną, początkowo lękową, a z czasem również agresywną reakcją na jeden lub kilka bodźców środowiskowych, wynikającą z braku doświadczenia różnorodności bodźców we wczesnym okresie rozwoju emocjonalnego. W przypadku osobników z demencją tego rodzaju zaburzenie wynika z dysfunkcji pamięci. Zwierzęta takie przejawiają przerażenie i silny stres względem środowiska, którego nie pamiętają. Podobnie pojawiające się często w starszym wieku zaburzenia na tle lękowym u zwierząt mogą wynikać z upośledzenia zdolności poznawczych. Ponadto oznaki strachu, fobie i niepokój, które są często

zgłaszane przez właścicieli starszych zwierząt domowych, mogą być również uznane za objaw CDS. Uczucie frustracji i niemocy u takich zwierząt motywuje je do reprezentowania zachowań stereotypowych i kompulsywnych, czyli zachowań anormalnych, pojawiających się bez żadnego związku, często przesadzonych, pozbawionych funkcji spełniającej, jakiegokolwiek regulacji i niezatrzymujących się samoistnie, ciągle powtarzanych i skierowanych ku nienaturalnym bodźcom lub obiektom. Dlatego też u psów i kotów wykazujących objawy CDS można również zaobserwować intensywne wylizywanie łapy bądź boku ciała, samookalectanie czy gonienie własnego ogona. Tego typu reakcje dają zwierzęciu złudne i chwilowe odprężenie, szybko jednak stają się zachowaniem automatycznym, które zwierzę będzie wykazywało przy każdym napięciu emocjonalnym (25).

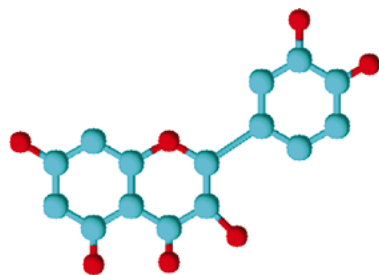
Leczenie farmakologiczne zespołu zaburzeń poznawczych

W uzasadnionych przypadkach, na wyraźne życzenie opiekuna, można podać leki stosowane w geriatricji weterynaryjnej. Mowa tu o inhibitorach monoaminooksydazy, które wykazują działanie neuroprotektoryjne, ponieważ chronią organizm przed działaniem wolnych rodników. Również karsiwan (aktywna substancja propentofilina) jest lekiem często podawanym psom w podeszłym wieku. Lek ten zwiększa krążenie w naczyniach obwodowych i mózgowych, poprawiając ogólną kondycję psa seniora.

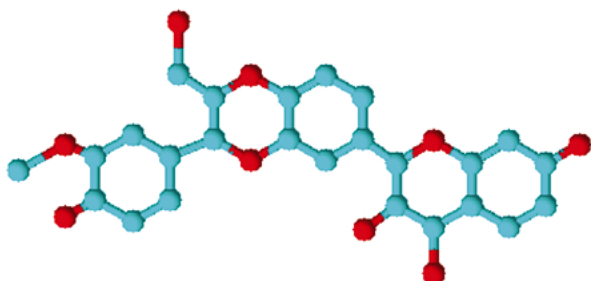
Leczenie chorób neurodegeneracyjnych u zwierząt jest zazwyczaj wyzwaniem, ponieważ wiele z tych schorzeń jest trudnych do wyleczenia, a terapie mogą skupiać się głównie na złagodzeniu objawów oraz opóźnieniu postępu choroby, dlatego powszechnie wykorzystuje się leki przeciwbólowe łagodzące ból i poprawiające komfort życia zwierzęcia. Inną grupą leków stosowaną u pacjenta geriatrycznego są leki przeciwzapalne z grupy steroidowych i niesteroidowych redukujące stan zapalny oraz zmniejszające obrzęki. U zwierząt, u których w przypadkach przebiegu schorzenia podstawowego występują drgawki, wykorzystuje się leki z grupy przeciwdrgawkowych, takie jak diazepam, fenobarbital czy imepitoina. Terapia zwierzęcia z zaburzeniami poznawczymi oparta powinna być także o wykorzystanie suplementów diety bogatych w przeciwutleniacze, jakimi są witamina E i C, kwasów tłuszczowych omega-3 oraz witamin z grupy B stymulujących układ nerwowy. Coraz częściej u tej grupy pacjentów wprowadza się i realizuje celem poprawy koordynacji ruchów i ogólnego stanu zdrowia zabiegi zoofizjoterapeutyczne, w szczególności terapie fizyczne, takie jak masaże, fizykoterapia czy ćwiczenia rehabilitacyjne.

Dietoterapia w zespole zaburzeń poznawczych oraz neuroprotektoryjne substancje biologicznie aktywne

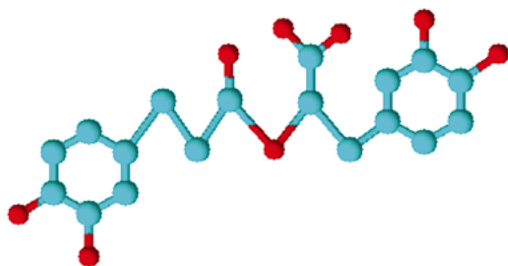
W celu zmniejszenia dolegliwości i stopnia rozwoju objawów demencyjnych, oprócz wcześniej wspomnianej farmakologii, odpowiedniej diety i zwiększonej



kwercetyna - miłorząd japoński (łac. *Ginkgo biloba*), ostropest plamisty



sylibina - ostropest plamisty



kwas rozmarynowy - szalwia czerwona

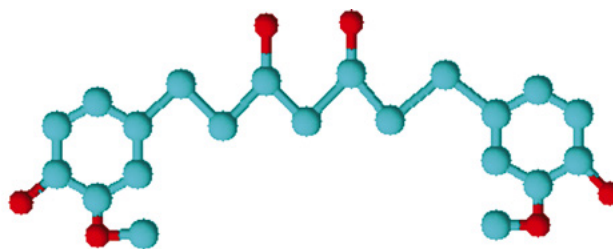
Ryc. 5. Struktury molekularne substancji wspomagających działanie cholinergicznym receptorów jonotropowych – kwercetyna, sylibina oraz kwas rozmarynowy

aktywności, bardzo duże znaczenie ma środowisko, które w celach profilaktycznych jeszcze przed pełnym rozwojem demencji powinno być wzbogaczone i atrakcyjne dla zwierzęcia. Jednak u osobników z zaawansowanym stopniem rozwoju zaburzeń poznawczych otoczenie powinno stanowić przestrzeń w miarę możliwości przewidywalną dla zwierzęcia i łatwą do użytkowania, tak aby wyeliminować bodźce stresujące i tym samym ułatwić funkcjonowanie w jego środowisku.

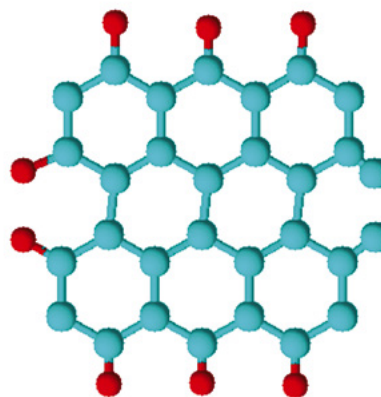
Uważa się, że odpowiednio dobrane składniki żywienia mogą w wymierny sposób wpływać na zmniejszenie stresu oksydacyjnego, poprawę krążenia i metabolizmu mózgowego. Zaleca się wzbogacenie diety w wielonienasycone kwasy tłuszczowe, witaminę E, C, B, kofaktory mitochondrialne (L-karnityna, kwas alfa-liponowy) lub argininę.

Z przeglądu dostępnych na rynku karm dla zwierząt towarzyszących wynika, że jako naturalne suplementy dla psów i kotów stosowane są związki biologicznie czynne występujące naturalnie w roślinach (fitozwiązki), wykazujące działanie przeciwutleniające, antyalergiczne, antyastmatyczne czy neuroprotektoryjne. Poszukiwane są naturalne substancje aktywne, które mogą pełnić ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu układu nerwowego i poprawie funkcji kognitywnych zwierząt. Jak potwierdziły wyniki badań *in vitro* oraz *in vivo* przeprowadzone na modelu zwierzęcym, wiele substancji psychoaktywnych wpływa korzystnie na utrzymanie chemicznej równowagi w ośrodkowym układzie nerwowym (26, 27).

Na prawidłowe funkcjonowanie receptorów jonotropowych mogą mieć wpływ substancje biologicznie aktywne pochodzenia roślinnego, zwane nootropami, czyli związkami poprawiającymi pamięć, kreatywność i funkcje poznawcze, przyczyniającymi się do osłabiania dysfunkcji występujących przy zespołach zaburzeń poznawczych (28). Pozytywne działanie na układ cholinergiczny (zwiększenie transmisji cholinergicznej) wykazują substancje aktywne zawarte m.in. w kokoryczu (*Corydalis yanhusuo*), miłorzębie dwuklapowym (*Ginkgo biloba*), ostropestie plamistym (*Silybum marianum*), szaławii czerwonej (*Salvia miltiorrhiza*) i żeń-szeniu właściwym (*Panax ginseng*), które hamują aktywność acetylocholinesterazy. Substancje aktywne zawarte w szafranie uprawnym (*Crocus sativus*) wykazują działanie cholinomimetyczne, z kolei te zawarte w wiciokrzewie japońskim (*Lonicera japonica*) wzmacniają odpowiedź receptorów nikotynowych (ryc. 5). Substancjami naturalnie występującymi i działającymi hamująco na



kurkumina – kurkuma



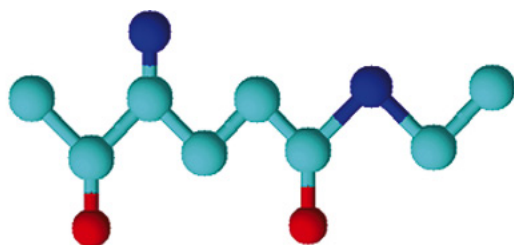
hyperycyna – ziele dziurawca zwyczajnego

Ryc. 6. Struktury molekularne substancji wspomagających działanie glutaminianergicznych receptorów jonotropowych – kurkumina i hyperycyna

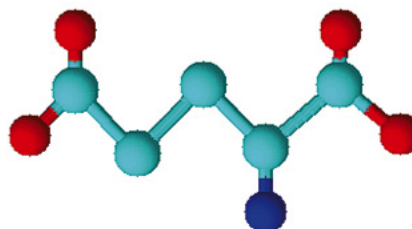
wywołane depolaryzacją uwalnianie kwasu glutaminowego są kurkuma (*Curcuma longa* L.), kofeina (*Coffeinum*) oraz ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). Związki biologicznie czynne występujące w tych roślinach hamują uwalnianie tego neuroprzekaźnika w momencie, gdy aktywowany neuron rozpoczął już jego transmisję (ryc. 6). Z przeglądu literatury wynika, że związki substancje regulujące funkcjonowanie receptorów jonotropowych należą do grupy organicznych związków aromatycznych (29).

Związek chemiczny występujący w zielonej herbacie – L-teanina (kwas 2-amino-4-(etylokarbamoilo)-masłowy) – zaliczany jest do nootropów, podobnie jak kofeina (30, 31). Wyjątkowe działanie tej substancji polega na tym, że enancjomer L-teaniny wykazuje działanie przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne poprzez indukcję BDNF – czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego, pełniącego ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu układu nerwowego w hipokampie – oraz agonistyczne działanie na receptor NMDA (32, 33, 34).

L-teanina wykazuje również działanie neuroprotektoryjne, zapobiega uszkodzeniom nerwów i poprawia



L-teanina



kwas L-glutaminowy

Ryc. 7. Struktury molekularne L-teaniny i kwasu L-glutaminowego

funkcje neurologiczne poprzez redukcję skutków udaru mózgu, takich jak niedokrwienie, i związane z nią toksyczne działanie glutaminianu (35). Substancja ta jest pochodną kwasu glutaminowego (ryc. 7), związkiem chemicznym wykazującym działanie agonistyczne do glutaminianowego neuroprzekaznika. Jak wykazują badania, nadmiar glutaminianu może być neurotoksyczny i powodować śmierć komórek, przyczyniając się do pogorszenia funkcji poznawczych u pacjentów z demencją i udarem (36).

Neuroprotektoryjna rola L-teaniny jest dwójaka. Po pierwsze, ze względu na chemiczne podobieństwo L-teaniny do glutaminianu, substancja ta wiąże się z receptorami postsynaptycznymi, hamując wiązanie glutaminianu (Glu). Po drugie, L-teanina wiąże się z transporterem glutaminianu, aby zapobiec wychytowi zwrotnemu i zmniejszyć dostępny glutaminian. Teanina działała również silnie na transporter glutaminy (Gln) – amid kwasu glutaminowego – i hamuje wbudowywanie zewnątrzkomórkowej Gln do neuronów, co z kolei blokuje konwersję Gln do Glu przez glutaminazę. Proces ten tłumaczy neuroprotektoryjną funkcję L-teaniny w komórkach narażonych na stres.

Piśmiennictwo

- Jagodzińska M.: *Psychologia pamięci. Badania, teorie, zastosowania*. Wyd. I, Wyd. Sensus, Gliwice 2012.
- Kubis A.M., Janusz M.: Choroba Alzheimera – nowe możliwości terapeutyczne oraz stosowane modele eksperymentalne, *Postępy Hig. i Med. Dośw.* 2008, **62**, 372–392.
- Landsberg G., Madari A., Žilka N.(2017): *Canine and feline dementia: molecular basis, diagnostics and therapy*, DOI: 10.1007/978-3-319-53219-6.
- Bain M.J., Hart B.L., Cliff K.D., Ruehl W.W.: Predicting behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs, *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2001, **218**(11), 1792–1795, DOI: 10.2460/javma.2001.218.1792.
- Cerna P., Gardiner, Sordo L., Törnqvist-Johnsen C., Gunn-Moore-Gunn-Moore D.A.: Potential causes of increased vocalisation in elderly cats with cognitive dysfunction syndrome as assessed by their owners, *Animals* 2020, **10**(6), DOI: 10.3390/ani10061092.
- Benzal A., Rodríguez A.: Recent developments in Canine Cognitive Dysfunction Syndrome, *Pet Behav. Sci.* 2016, **1**, 47–59, DOI: 10.21071/pbs.v0i1.3996.
- Mika J.: Glej – wróg czy przyjaciel?, *Wszelświat* 2014, **115**, 1–3, 8–15.
- Kutlu M.G., Gould T.J.: Nicotinic receptors, memory and hippocampus, w: Balfour D., Munafò M. (red.), *The neurobiology and genetics of nicotine and tobacco*, *Cur. Top. Behav. Neuros.* 2015, **23**, 137–163, DOI: 10.1007/978-3-319-13665-3_6.
- Baranowska U., Wiśniewska R.J.: Receptor nikotynowy $\alpha 7$ -nACh i jego znaczenie w funkcjonowaniu pamięci oraz wybranych chorobach ośrodkowego układu nerwowego, *Postępy Hig. i Med. Dośw.* 2017, **71**, 633–648.
- Li S., Raychaudhuri S., Lee S.A., Brockmann M.M., Wang J., Kusick G., Watanabe S.: Asynchronous release sites align with NMDA receptors in mouse hippocampal synapses, *Nat. Com.* 2021, **12**(1), 667, DOI: 10.1038/s41467-021-21004-x.
- Wierońska J.M., Cieślak P.: Glutaminian i jego receptory, czyli o tym, jak można uleczyć mózg, *Wszelświat* 2017, **118**(7–9), 178–187.
- Stawek J.: Kliniczne znaczenie blokowania receptora NMDA. *Pol. Prz. Neurol.* 2013, **9**(2), 39–46.
- Lazarewicz J., Salińska E.: Ekscytotoksyczność jako mechanizm neurodegeneracji i cel dla strategii terapeutycznych. Neuroprotekcja. XX Zimowa Szkoła Instytutu Farmakologii PAN pod red. Marii Śmiałkowskiej, Mogilany 2003, Kraków.
- Car H.: Współdziałanie pomiędzy glutaminianem a kwasem γ -aminomasłowym w ośrodkowym układzie nerwowym, *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2009, **4**, 3–4, 116–125.
- Seal R.P., Edwards R.H.: Functional implication of neurotransmitter co-release: glutamate and GABA share the load, *Curr. Opinion Pharmacol.* 2006, **6**, 114–119.
- Sahay A., Scobie K.N., Hill A.S., O'Carroll C.M., Kheirbek M.A., Burghardt N.S., Fenton A.A., Dranovsky A., Hen R.: Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation, *Nature* 2011, **472**, 466–470.
- Roth T.C., Brodin A., Smulders T.V., LaDage L.D., Pravosudov V.V.: Is bigger always better? A critical appraisal of the use of volumetric analysis in the study of the hippocampus. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biol. Sci.* 2010, **365**, 915–931.
- Drew L.J., Fusi S., Hen R.: Adult neurogenesis in the mammalian hippocampus: why the dentate gyrus?, *Learn. Mem.* 2013, **20**, 710–729.
- Landsberg G.M., Hunthausen W., Ackerman L.: The effects of aging on the behavior of senior pets. *Handbook of behavior problems of the dog and cat*. Edinburgh: Saunders 2003, 269–304.
- Landsberg G.M., Denenberg S., Araujo J.A.: Cognitive dysfunction in cats: A syndrome we used to dismiss as “old age”, *J. Fel. Med. Surg.* 2010, **12**(11), 837–848, <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.09.004>
- Landsberg G.M., Nicol J., Araujo J.A.: Cognitive dysfunction syndrome. A disease of canine and feline brain aging, *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2012, **42**(4), 749–768, 2012, DOI: 10.1016/j.cvsm.2012.04.003.
- Salvin H., McGreevy P., Sachdev P., Valenzuela, M.: Under diagnosis of canine cognitive dysfunction: A cross-sectional survey of older companion dogs, *Vet. J.* 2010, **184**(3), 277–281, DOI: 10.1016/j.tvjl.2009.11.007.
- Święcicka N.: Zespół zaburzeń poznawczych (CCD) u psów i kotów, *Animal Expert* 2021, **1**, 11–15.
- Horowitz D.F., Mills D.: *BSAVA Manual of canine and feline behavioral medicine*. Wyd. II, Wyd. British Small Animal Veterinary Association, Quedgeley 2012.
- Kudła J.: Zachowania kompulsywne u psów i kotów. Cz. I. Charakterystyka i przyczyny zachowań kompulsywnych u zwierząt, *Mag. Wet.* 2018, 56–60.
- Bijoch Ł., Pękała M., Beroun A.: Molekularne podstawy działania wybranych substancji psychoaktywnych, *Postępy Biochemii* 2021, **67**(2), 141–156, https://doi.org/10.18388/pb.2021_376
- Rzajew J., Rebaś E.: Wpływ związków naturalnie występujących w roślinach na metabolizm neuroprzekazników w chorobach afektywnych i neurodegeneracyjnych, *Prz. Lek.* 2017, **74**(6), 271–279.
- Vyas S., Kothari S.L., Kachhwaha S.: Nootropic Medicinal Plants: Therapeutic Alternatives for Alzheimer's disease, *J. Herb. Med.* 2019, **100291**, DOI: 10.1016/j.hermed.2019.100291.
- Morreale A., Iriepa I., Galvez E.: The 5-HT3 and nACh ionotropic receptors: A perspective from the computational chemistry point of view, *Cur. Med. Chem.* 2002, **9**(1), 99–125, DOI: 10.2174/0929867023371328.
- Wakabayashi C., Numakawa T., Ninomiya M., Chiba S., Kunugi H.: Behavioral and molecular evidence for psychotropic effects in L-theanine, *Psychopharmacol.* 2011, **219**(4), 1099–1109, DOI: 10.1007/s00213-011-2440-z.
- Xu W., Song Y., Xiao W., Gong Z.: Regulatory effects and mechanisms of L-theanine on neurotransmitters via liver-brain axis under a high protein diet, *Mol. Neurobiol.* 2023, DOI: 10.1007/s12035-023-03608-0.
- Chen S., Kang J., Zhu H., Wang K., Han Z., Wang L., Liu J., Wu Y., He P., Tu Y. i in.: L-theanine and immunity: A review, *Molecules* 2023, **28**, 3846, <https://doi.org/10.3390/molecules28093846>
- Sebih F., Rousset M., Bellahouel S., Rolland M., de Jesus Ferreira M.C., Guirand J., Rolland V.: Characterization of L-Theanine Excitatory Actions on Hippocampal Neurons: Toward the Generation of Novel N-Methyl-d-aspartate Receptor Modulators Based on Its Backbone, *ACS Chem. Neuros.* 2017, **8**(8), 1724–1734, DOI: 10.1021/acschem-neuro.7b00036.
- Wang L., Brennan M., Lic S., Zhaod H., Langee K.W., Brennan Ch.: How does the tea L-theanine buffer stress and anxiety, *Food Sci. Hum. Wellness* 2022, **11**, 467–475, <http://doi.org/10.1016/j.fshw.2021.12.004>
- Kobayashi K., Nagato Y., Aoi N., Juneja L. R., Kim M., Yamamoto T., Sugimoto S.: Effects of L-theanine on the release of α -brain waves in human volunteers, Aichisyukutoku University, Aza-katahira, Oaza-nagakute, Nagakute-cho, Aichi-gun, Aichi 1998, 480–411, Japan.
- Deb S., Dutta A., Phukan B.C., Manivasagam T., Justin-Thenmozhi A., Bhattacharya P., Borah A.: Neuroprotective attributes of L-theanine, a bioactive amino acid of tea, and its potential role in Parkinson's disease therapeutics, *Neurochem. Int.* 2019, 104478, DOI:10.1016/j.neuint.2019.104478

Dr hab. inż. Magdalena Stanek, e-mail: Magdalena.Stanek@pbs.edu.pl