



Hundfoder mot hjärnans åldrande – kan det fungera?

Dog food against brain aging – can it work?

Lena Holmgren

Skara 2013

Djursjukskötprogrammet

Studentarbete
Sveriges lantbruksuniversitet
Institutionen för husdjurens miljö och hälsa

Nr. 510

Student report
Swedish University of Agricultural Sciences
Department of Animal Environment and Health

No. 510

ISSN 1652-280X



Hundfoder mot hjärnans åldrande – kan det fungera?

Dogfood against brain aging – can it work?

Lena Holmgren

Studentarbete 510, Skara 2013

**G2E, 15 hp, Djursjukskötprogrammet, självständigt arbete i djuromvårdnad,
kurskod EX0702**

Handledare: Birgitta Johansson, Inst för husdjurens miljö och hälsa, Box 234, 532 23
Skara

Examinator: Görel Nyman, Inst för husdjurens miljö och hälsa, Box 234, 532 23 Skara

Nyckelord: kognitiv förmåga, diet, hjärna, hund, antioxidanter, medellånga triglycerider

Serie: Studentarbete/Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för husdjurens miljö och
hälsa, nr. 510, ISSN 1652-280X

Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för husdjurens miljö och hälsa

Box 234, 532 23 SKARA

E-post: hmh@slu.se, **Hemsida:** www.slu.se/husdjurmiljohalsa

I denna serie publiceras olika typer av studentarbeten, bl.a. examensarbeten, vanligtvis omfattande 7,5-30 hp. Studentarbeten ingår som en obligatorisk del i olika program och syftar till att under handledning ge den studerande träning i att självständigt och på ett vetenskapligt sätt lösa en uppgift. Arbetenas innehåll, resultat och slutsatser bör således bedömas mot denna bakgrund.

Innehåll

Abstract.....	5
1. Introduktion	6
1.1 Åldersrelaterade förändringar i hjärnan	6
1.1.1 Försämringar i den kognitiva förmågan.....	6
1.2 Forskning på hundar för att hjälpa människor	7
1.3 Hundfoder för hjärnan.....	7
2. Syfte och frågeställningar.....	8
3. Material och metod.....	8
4. Resultat.....	9
4.1 Fodertillverkarnas djurägarinformation	9
4.1.1 Hill's Pet Nutrition.....	9
4.1.2 Purina Pro Plan	9
4.2 Studier av hundfoder.....	9
4.2.1 Foder med tillsats av antioxidanter och mitokondriella näringsämnen	9
4.2.2 Foder med tillsats av medellånga triglycerider.....	13
4.3 Forskning relaterad till foder med tillskott av antioxidanter och mitokondriella näringsämnen	13
4.3.1 Antioxidanter och oxidativ stress	13
4.3.1.1 Antioxidanter och kognitiv förmåga	14
4.3.2 Mitokondriella näringsämnen	14
4.3.2.1 Mitokondriella näringsämnen och kognitiv förmåga	15
4.4 Forskning relaterad till foder med tillskott av medellånga triglycerider.....	15
4.4.1 Hjärnans energibehov - glukosmetabolism.....	15
4.4.2 Hjärnans energibehov - ketonkroppar.....	15
4.4.2.1 Ketonkroppar och kognitiv förmåga	16
4.4.3 Medellånga triglycerider.....	16
4.4.3.1 Medellånga triglycerider och kognitiv förmåga	16
4.4.3 Fleromättade fettsyror.....	17
4.4.3.1 Fleromättade fettsyror och kognitiv förmåga	17
4.4.3.2 Medellånga triglycerider och fleromättade fettsyror	17
5. Diskussion	19
5.1 Hill's Pet Nutrition's foder	19
5.2 Purina Pro Plans foder.....	21

5.3 Jämförelse av foderstudier	22
5.4 Litteraturstudie som metod.....	23
5.5 Foderrådgivning på djurkliniker och djursjukhus	23
Populärvetenskaplig sammanfattning.....	25
Referenslista	26
BILAGA 1 - Ordlista.....	31

Abstract

Due to better nutrition, veterinary and overall care, pet dogs' lifespan has increased. With more old dogs we see more health problems associated with age, among those cognitive decline, leading to deficits in learning and memory, disorientation, anxiety and other altered behaviors. Cognitive decline can have severe negative impacts on the life of both dog and owner, when the dog for example forgets being housetrained or starts being awake at night.

Two pet food manufacturers have developed food with specific ingredients in order to improve cognitive functions or delay the onset of cognitive impairment. Hill's Pet Nutrition has developed a dog food with supplements of a broad spectrum of antioxidants and mitochondrial nutrients, aiming to diminish oxidative damage in the brain, thereby maintaining brain function and improving learning ability. Purina Pro Plan market dog food with the addition of medium-chain triglycerides, said to supply the brain with an alternative energy source in the form of keton bodies, leading to improved cognitive functions. This report consists of a literature study of the manufacturers studies and independent research related to the ingredients in the diets, in order to evaluate whether age associated cognitive decline can be ameliorated by special diets. The results from studies of these dog foods and independent research support the manufacturers claims that these pet foods can have a positive effect on cognitive decline in aged dogs, and therefore presents a possibility of adding mentally sound years to a dog's life and improving the quality of life for both dog and owner.

1. Introduktion

Hundar lever längre idag än tidigare, vilket tillskrivs bättre veterinärvård, utfodring och skötsel överlag. Enligt ett pressmeddelande från försäkringsbolaget Agria (2009) har antalet hundar som lever till tio års ålder eller längre ökat från 64 % till 68 % under mindre än tio år (statistik från år 1995 - 2002).

1.1 Åldersrelaterade förändringar i hjärnan

Ökande livslängd medför olika åldersrelaterade försämringar i hundens fysik och även hjärnan åldras. Äldre hundar drabbas ofta av försämringar i den kognitiva förmågan, vilken innefattar inlärning, iakttagelseförmåga, minne, medvetenhet (Landsberg *et al.*, 2003) och förmåga att kunna anpassa sig till förändringar i miljön (Studzinski *et al.*, 2005). Alla funktioner påverkas inte lika mycket (Studzinski *et al.*, 2005). Dessa funktioner styrs bland annat av det limbiska systemet i storhjärnan (Landsberg & Araujo, 2005).

Åldersförändringar i hjärnan hos hundar påverkar hjärnhinnor, neuroner, gliaceller, vaskulära system och plexus choroidei (Borrás *et al.*, 1999). Förändringar som anses påverka den kognitiva förmågan negativt är bland annat en ökning av oxidativ skada på lipider och proteiner (Head *et al.*, 2002), minskad kolinergisk funktion (Araujo *et al.*, 2004) och ansamlingar av β -amyloid-protein (Colle *et al.*, 2000).

1.1.1 Försämringar i den kognitiva förmågan

När beteendestörningar hos hundar orsakas av åldersrelaterade förändringar i hjärnan kallas det Cognitive Dysfunction Syndrome (CDS) (Landsberg *et al.*, 2003). Tecken på att hjärnan åldras och därmed CDS kan vara inlärnings- och minnesproblem (till exempel glömmer bort rumsrenhet och andra inlärd beteenden), förvirring, svårighet att orientera sig, minskad medvetenhet, störd dygnsrytm, ökad eller minskad aktivitet, ökad irritabilitet, ändrad interaktion med människor och djur, minskad eller ökad aptit och ökad oro (Landsberg *et al.*, 2003). En sökning i Veterinary Information Networks databas på beteendeproblem hos 50 seniorhundar (9-17 år), gav resultatet att 62 % visade tecken på CDS och att vokalisering, oro och att hunden var vaken på nätterna var de vanligaste symptomen (Landsberg *et al.*, 2012). Studier har visat att både inlärning (Adams *et al.*, 2000; Snigdha *et al.*, 2012) och minne påverkas negativt när hunden åldras, men det finns stora variationer i hur allvarlig denna påverkan är (Adams *et al.*, 2000). Vid vilken ålder försämringar i kognitiv förmåga startar och vilka konsekvenser den får skiljer sig åt mellan individer och alla drabbas inte (Landsberg *et al.*, 2012). Genom inlärnings- och minnesövningar kan man klassifiera hundar i olika grupper utefter kognitiv förmåga; svårt nedsatt, nedsatt och inte nedsatt (Adams *et al.*, 2000; Studzinski *et al.*, 2006). Studzinski *et al.* (2006) fann att andelen hundar med nedsatt inlärningsförmåga ökade från ca 5 % hos unga hundar (1-2,99 år) till 75 % hos seniora hundar (10-11,99 år) och andelen svårt nedsatta hundar ökade från 5 % hos vuxna (3-5,99 år) till 20 % hos seniora hundar.

Traditionellt har hundar utifrån kliniska symptom diagnostiserats med CDS vid 11 års ålder eller senare (Landsberg, 2006). Milgram *et al.* (2005) menar att det vid åtta års ålder finns tydliga åldersrelaterade försämringar i den kognitiva förmågan hos beaglar, vilken sedan försämras i en allt snabbare takt och att en ökad andel hundar över 12 år visar svåra försämringar och kan anses vara dementa. Försämringar i inlärnings- och minneskapacitet kan dock ses redan vid 6 års ålder hos beaglar, innan andra tecken på nedsatt kognitiv

förmåga märks och kan vara tidiga tecken på försämring av den kognitiva förmågan (Studzinski *et al.*, 2006). Små förändringar i förmågan att lära och minnas kan vara svåra att upptäcka (Landsberg *et al.*, 2012). Hos veterinären tar hundägaren oftast bara upp allvarliga beteendeförändringar som påverkar ägaren mycket, såsom aggression, oro, att hunden är vaken på nätterna och vokalisering (Landsberg *et al.*, 2012). Veterinärer behöver därför vara proaktiva vid utredning av beteendeproblem, för att upptäcka subtila symptom som kan tyda på försämrings i den kognitiva förmågan (Landsberg *et al.*, 2012). Eftersom de beteendeförändringar som hunden uppvisar kan ha många orsaker måste andra medicinska eller beteenderelaterade orsaker uteslutas innan diagnosen cognitive dysfunction syndrome kan ställas (Landsberg *et al.*, 2012).

1.2 Forskning på hundar för att hjälpa människor

I över 20 år har hunden utvärderats som en möjlig modell för åldrande och demens hos människan, eftersom det finns stora likheter i vad som händer i hundars och människors åldrande och dementa hjärnor (Studzinski *et al.*, 2005), vilket gör att det finns mycket forskning inom området som även är till hundarnas fördel. De neuropatologiska förändringar som kan ses hos hundar liknar de som utvecklas hos åldrande och hos dementa människor, den kognitiva förmågan förändras på liknande sätt och båda arterna visar stora individuella skillnader i hur olika individer åldras (Studzinski *et al.*, 2005). Studier på hundar har dessutom visat sig att bättre kunna förutsäga effekten av olika farmaka på människor, än motsvarande på gnagare (Studzinski *et al.*, 2005). Ytterligare anledningar till att använda hundar för att studera hur människors hjärnor åldras, är att de uppvisar många komplexa kognitiva beteenden och lever i samma miljö som människor (Cotman *et al.*, 2002).

1.3 Hundfoder för hjärnan

Två fodertillverkare har för närvarande tagit fram hundfoder som sägs kunna påverka hjärnans åldrande hos hund. Hill's Pet Nutrition säljer ett foder som heter Hill'sTM Prescription DietTM Canine b/dTM, där de verksamma ingredienserna framförallt är antioxidanter. Enligt Hill's ska fodret ”- bevara hjärnfunktionen och förbättra inlärningsförmågan hos äldre hundar” (Hill's Pet Nutrition, 2013). Purina Pro Plan marknadsför två foder, vilka heter Purina Pro Plan[®] Small & Mini Senior Health & Wellbeing 7+ och Purina Pro Plan[®] Senior 7+ Original, som båda innehåller Anti Age[®] – en patentsökt blandning av näringsämnen som innehåller medellånga triglycerider (MCT) (Purina Pro Plan, 2013). MCT finns naturligt i till exempel kokosnötsolja (Purina Pro Plan, 2013). Tillverkaren påstår att fodret ”- höjer den mentala vakenheten, den mentala skärpan och hjärnfunktionen hos hundar äldre än 7 år” (Purina Pro Plan, 2013).

Beteendeförändringar relaterade till försämrade kognitiv förmåga kan leda till problem både för hunden och för ägaren, till den grad att ägaren kan behöva ta beslutet att avliva sin hund. Jag har valt att skriva om dessa foder eftersom möjligheten att genom en diet kunna påverka hjärnans åldrande och på så sätt kunna förbättra både hundens och ägarens livskvalitet är fascinerande. Med de möjligheter som finns idag att med hjälp av veterinärvård och nutrition avhjälpa eller lindra fysiska åkommor och därmed förlänga hundars liv, är det viktigt att det görs insatser för att även kunna bibehålla hundens psykiska hälsa.

2. Syfte och frågeställningar

Syftet med arbetet är att utifrån litteraturstudier utvärdera om hundfoder kan påverka åldersrelaterade förändringar i hjärnan och om de kan ge de effekter som tillverkarna påstår.

Jag avser att besvara följande frågeställningar:

Vilka verksamma ingredienser som påstås påverka hjärnans åldrande finns i fodren?

Vad säger forskning om ovan nämnda ingrediensers effekter och stämmer forskningsresultaten med tillverkarnas påståenden?

3. Material och metod

Arbetet har inneburit en litteraturstudie av fodertillverkarnas djurägarinformation, fodertillverkarnas egen försöksverksamhet, övrig forskning inom området samt veterinärmedicinsk och beteendevetenskaplig litteratur. Där veterinärmedicinsk eller beteendevetenskaplig litteratur har använts har detta ansetts vara tillrädligt, eftersom litteraturen är skriven utifrån vetenskaplig forskning och det gäller främst vedertagen medicinsk kunskap eller definitioner av tillstånd.

I litteraturstudien har 51 artiklar använts, varav alla utom två hittades som online-resurser. Dessa två artiklar beställdes. Ett antal artiklar valdes bort på grund av att de gick djupare in på områden än vad som ryms inom detta arbete eller att det fanns liknande forskning på för arbetet mer passande försöksdjur/personer. På grund av likheter mellan människa och hund användes i första hand studier utförda på hundar, i andra hand på människor och i sista hand på gnagare.

Följande sökord har använts: cognitive, brain, diet, dog, antioxidants, ketones, medium-chain triglycerides, MCT, PUFA och vitamin E i följande sökmotorer: Primo central (som omfattar bland annat PubMed, Web of Science och SciVerse ScienceDirect) och Google scholar. Ett stort antal artiklar har hittats i andra artiklars referenslistor.

4. Resultat

4.1 Fodertillverkarnas djurägarinformation

4.1.1 Hill's Pet Nutrition

Hill's™ Prescription Diet™ Canine b/d™ ska enligt tillverkaren bevara hjärnfunktionen och förbättra inlärningsförmågan hos äldre hundar, på grund av sitt innehåll av särskilda antioxidanter och omega-3-fettsyror (Hill's Pet Nutrition, 2013).

4.1.2 Purina Pro Plan

Purina Pro Plan® Small & Mini Senior Health & Wellbeing 7 + och Purina Pro Plan® Senior 7+ Original innehåller enligt tillverkaren en blandning av näringsämnen som ”bevisligen höjer vakenheten, den mentala skärpan och hjärnfunktionen hos hundar från 7 år och äldre” (Purina Pro Plan, 2013). Medellånga fettsyror (MCT) har tillsats i fodret, vilka påstås kunna ”användas som en viktig energikälla av den åldrande hjärnan och som hjälper till att upprätthålla en god hjärnfunktion” (Purina Pro Plan, 2013). Enligt tillverkaren kommer fodret att göra hunden mera lyhörd och uppmärksam på omgivningen, vilket anses kunna resultera i ett starkare band mellan ägare och hund (Purina Pro Plan, 2013).

4.2 Studier av hundfoder

4.2.1 Foder med tillsats av antioxidanter och mitokondriella näringsämnen

Effekterna av Hill's™ Prescription Diet™ Canine b/d™ har utvärderats i en studie av hundar boende hos sina ägare (Dodd *et al.*, 2002) och en diet med innehåll som nutritionellt liknar Hill's™ Prescription Diet™ Canine b/d™ (personligt meddelande, Janet Brandin, Hill's Pet Nutrition, 2013) har utvärderats i en studie över tre år, där resultat har rapporterats vid ett flertal tillfällen under studiens gång.

Dodd *et al.* (2002) utförde en studie över 60 dagar av Hill's™ Prescription Diet™ Canine b/d™ där 125 hundar (61 i b/d-grupp och 64 i kontrollgrupp) som var 7 år eller äldre, med tecken på försämring av kognitiv förmåga och som bodde hemma hos sina ägare deltog. Resultaten av nämnda studie visade att fodret förbättrade åldersrelaterade förändringar både avseende kognitiv förmåga och beteende. Ägarna upplevde att de hundar som åt b/d visade förbättring av de flesta beteenden som studien omfattade och omfattningen av förbättring var signifikant bättre än för kontrollgruppen (Dodd *et al.*, 2002). Efter 60 dagar fanns en signifikant förbättring för de hundar som åt b/d gällande igenkännande av familjemedlem och andra djur, aktivitet, interaktion och rörlighet (Dodd *et al.*, 2002). Studien visade även på signifikanta förbättringar hos kontrollgruppen avseende störd dygnsrytm och desorientering.

Innan den första delstudien i den treåriga studien påbörjades, delades 48 gamla och 17 unga beaglar upp i olika grupper (Milgram *et al.*, 2005). De gamla hundarna delades upp i fyra grupper med hundar som var på samma nivå i kognitiv förmåga, vilka antingen fick berikat foder och/eller beteendebrikning eller inget av dessa (Milgram *et al.*, 2005). De

unga hundarna delades upp i två grupper med liknande kognitiv förmåga och fick antingen berikat foder eller inte och båda grupperna fick beteendeberikning (Milgram *et al.*, 2005). Det berikade fodret hade samma sammansättning som kontrollfodret förutom tillsats av ett brett spectrum av antioxidanter och mitokondriella näringsämnen: L-karnitin, DL- α -liponsyra, DL- α -tokoferol acetat, askorbinsyra och 1% av vardera av pressrester av tomat och vindruvor, morotsbitar, spenatflingor och fruktkött från citrusfrukter (Milgram *et al.*, 2002a; Milgram *et al.*, 2002b; Milgram *et al.*, 2004; Milgram *et al.*, 2005; Nippak *et al.*, 2007). I studien av Milgram *et al.* (2002a) var dessutom taurin tillsatt.

I en studie av Milgram *et al.* (2002a) prövades 24 gamla (8,05-12,3 år) och 17 unga (1,95-4,5 år) beaglar på uppgifter som utvärderar inlärning och minne¹. I denna studie deltog de gamla hundarna i två olika grupper; berikat foder eller kontrollgrupp och de unga hundarna likaså. Resultaten visade påverkan av ålder och att ju svårare uppgiften var, desto större var ålderseffekten (Milgram *et al.*, 2002a). De gamla hundarna som åt det berikade fodret hade bättre inlärningsförmåga och minne än kontrollgruppen och effekterna av diet sågs bara hos de gamla hundarna (Milgram *et al.*, 2002a). Tidigare träning antas ha påverkat resultaten, framförallt gällande de gamla hundar (Milgram *et al.*, 2002a). Milgram *et al.* (2002a) drog slutsatsen att en del av de åldersrelaterade förändringarna som inverkar negativt på hundarnas förmåga att lösa uppgifterna i studien skulle kunna lindras med en diet med antioxidanter och mitokondriella näringsämnen. Cotman *et al.* (2002) anser att den förbättrade inlärningen och det förbättrade minnet kan bero på en synergistisk verkan mellan antioxidanter och mitokondriella näringsämnen. Mitokondriella näringsämnen förhindrar och minskar på olika sätt skador på proteiner/enzymer, RNA/DNA och lipider (Liu, 2008).

Milgram *et al.* (2002b) prövade 23 gamla (8,55-12,8 år) och 16 unga (2,45-5,0 år) beaglar i kognitiva tester som utvärderar förmågan till inlärning av komplexa uppgifter², sex månader efter att de hade börjat äta det berikade fodret. Resultaten av studien visade påverkan av både ålder och diet och effekterna var större ju svårare uppgifterna var (Milgram *et al.*, 2002b). Ingen effekt av dieten sågs hos unga hundar, vilket författarna tillskriver att det är osannolikt att oxidativ stress skulle orsaka betydande skador på neuroner så tidigt i livet (Milgram *et al.*, 2002b). De gamla hundarna som åt det berikade fodret hade överlägset bättre resultat jämfört med kontrollgruppen, vilket visar att fodret hade en positiv inverkan på gamla hundars förmåga att lära sig komplexa uppgifter (Milgram *et al.*, 2002b). Studien tyder på att en diet med antioxidanter och mitokondriella näringsämnen delvis kan minska effekterna av ålder vid inlärning (Milgram *et al.*, 2002b). Milgram *et al.* (2002b) anser att de positiva resultaten av det berikade fodret dels kan bero på att antioxidanterna blir effektivare genom att de interagerar och dels på att mitokondriernas metaboliska funktion förbättras, vilket gör att färre syreradikaler produceras, samtidigt som mitokondriernas effektivitet ökar. Författarna påpekar också att antioxidanternas anti-inflammatoriska egenskaper kan ha haft betydelse för resultatet (Milgram *et al.*, 2002b).

De båda ovan nämnda studiernas resultat tyder på att sämre funktion i mitokondrierna och oxidativ skada är grundläggande bidragande orsaker till åldersrelaterade förändringar i den kognitiva förmågan (Milgram *et al.*, 2002a; Milgram *et al.*, 2002b).

¹ Landmark discrimination test

² Oddity discrimination test

I en studie utförd av Milgram *et al.* (2004) avseende effekterna av berikat foder och/eller beteendeberikning på inlärningsförmåga, deltog 47 gamla (9,05-13,3 år) och 16 unga (2,95-5,5 år) beaglar. Beteendeberikningen bestod av deltagande i kognitiva övningar (se Milgram *et al.*, 2002a, Milgram *et al.*, 2002b), motion i koppel 2x30 minuter per vecka, leksaker som byttes ut kontinuerligt och sällskap av andra hundar (Milgram *et al.*, 2004). Studien påbörjades ett år efter att utfodring med berikat foder och beteendeberikning börjat och de gamla hundarna delades in i fyra grupper; kontroldiet och ingen beteendeberikning, berikat foder och ingen beteendeberikning, kontroldiet och beteendeberikning och berikat foder och beteendeberikning (Milgram *et al.*, 2004). På grund av resursbrist delades de unga hundarna bara upp i två grupper och båda dessa fick beteendeberikning, varför effekten av beteendeberikning hos unga hundar inte kunde utvärderas (Milgram *et al.*, 2004). Hundarna prövades i olika kognitiva övningar som utvärderade inläring och förmåga att lära om när förutsättningarna förändrats³ och resultaten visade att gamla hundar hade långsammare inläring jämfört med unga och att de gamla hundarna som fick berikat foder gjorde färre fel än de gamla hundarna i kontrollgruppen (Milgram *et al.*, 2004). Dieten hade ingen påverkan på inläring hos unga hundar, vilket enligt författarna indikerar att åtgärden har mest effekt på hundar som visar försämrade kognitiv förmåga (Milgram *et al.*, 2004). De positiva effekterna av det berikade fodret på gamla hundars resultat kan enligt författarna bero dels på att antioxidanterna blir effektivare genom att de interagerar med varandra och dels på att mitokondriernas metaboliska funktion förbättras, vilket gör att färre syreradikaler produceras, samtidigt som mitokondriernas effektivitet ökar. Möjligen kan synergieffekter mellan antioxidanter och mitokondriella näringsämnen öka skyddet mot oxidativa skador och därmed förbättra strukturen i mitokondriernas membran (Milgram *et al.*, 2004). Studien stödjer teorin om att syreradikaler är en del av orsakerna till åldersrelaterade försämringar i den kognitiva förmågan (Milgram *et al.*, 2004).

Studien ovan visade att beteendeberikning hade positiva effekter på inlärningsförmågan hos gamla hundar och möjliga förklaringar till detta kan enligt Milgram *et al.* (2004) vara antingen att berikningen leder till ett mer flexibelt beteende, vilket därigenom kan anpassas till försämringarna i kognitiv förmåga, eller att berikningen påverkar strukturen i hjärnan. Resultaten tyder på att en diet med olika antioxidanter eller ett program med beteendeberikning delvis kan förbättra åldersrelaterade försämringar i den kognitiva förmågan och att kombinationen av de båda åtgärderna är mer effektiv än åtgärderna var för sig (Milgram *et al.*, 2004). Studien visar också att beteendeberikning kan vara effektiv även hos äldre djur.

Ca 2 år efter att hundarna började äta berikat foder och få beteendeberikning gjorde Milgram *et al.* (2005) en studie där 47 gamla beaglar, uppdelade i fyra grupper; kontroldiet och ingen beteendeberikning, berikat foder och ingen beteendeberikning, kontroldiet och beteendeberikning och berikat foder och beteendeberikning och 16 unga beaglar, uppdelade i två grupper; kontroldiet och beteendeberikning och berikat foder och beteendeberikning, deltog. De prövades på kognitiva uppgifter som utvärderar inläring och förmåga att lära om när förutsättningarna förändras⁴ (Milgram *et al.*, 2005). Beteendeberikningen bestod av deltagande i kognitiva övningar (bl a Milgram *et al.*, 2002a; Milgram *et al.*, 2002b), motion 2x15 minuter per vecka, leksaker som byttes ut kontinuerligt och sällskap av andra hundar (Milgram *et al.*, 2005). Studien visade att både

³ Size discrimination och reversal size discrimination

⁴ Black/white discrimination och black/white discrimination reversal

berikat foder och beteendeberikning förbättrar prestationen hos gamla hundar och att båda interventionerna tillsammans är mera effektivt än var för sig. Dieten gav ingen effekt hos unga hundar, vilket var väntat (Milgram *et al.*, 2005) eftersom oxidativa skador ökar med åldern (Head *et al.*, 2002).

Milgram *et al.* (2005) sammanfattar resultaten från delstudierna under två år med att de visar att det fanns en tydligare effekt av det berikade fodret när hundarna hade ätit det under två år än efter det första året och att fodret förblev effektivt efter två år, men att fodret även hade en signifikant positiv effekt efter en kort tid hos de som samtidigt fick beteendeberikning. Författarna menar vidare att takten med vilken den kognitiva förmågan försämras kan fördröjas både med tillskott av antioxidanter och beteendeberikning och att båda interventionerna tillsammans är mera effektivt än var för sig. Hill's Pet Nutrition Inc. har marknadsfört fodret som utvärderas i studien (Milgram *et al.*, 2005) som Hill's Prescription Diet Canine b/d (författarens anm.).

Under den treåriga studien prövades hundarna årligen i tester som utvärderade visuospatialt minne⁵, med det första testet ett år efter att behandlingarna hade påbörjats (Nippak *et al.*, 2007). Resultaten visade att den berikade dieten förbättrade de gamla hundarnas prestationer och de största effekterna sågs efter två års intag av dieten (år tre i studien) (Nippak *et al.*, 2007). Med utgångspunkt i detta menar författarna att ett intag av det berikade fodret under en längre tid behövs för att få en signifikant påverkan på inlärningsförmågan hos gamla hundar. Det berikade fodret påverkade inte de unga hundarnas resultat (Nippak *et al.*, 2007). Mycket stora effekter av beteendeberikning sågs hos de gamla hundarna, särskilt under det tredje året (Nippak *et al.*, 2007). Enligt författarna visar detta på nödvändigheten av beteendeberikning under en längre tid för att uppnå förbättringar i den kognitiva förmågan hos gamla hundar. Nippak *et al.* (2007) drog slutsatsen att de goda effekterna av den berikade dieten och beteendeberikningen sträckte sig över flera olika kognitiva funktioner.

Opii *et al.* (2008) undersökte hjärnorna hos 23 avlivade gamla hundar (10,72 – 15,01 år gamla) som deltagit i studierna ovan (Milgram *et al.*, 2005; Nippak *et al.*, 2007) för att hitta de neurobiologiska orsakerna bakom resultaten. Denna studie visade att hjärnan hos de gamla hundar som både fick berikat foder och beteendeberikning hade en ökning av vissa proteiner som är delaktiga i antioxidantsystem, i stabilisering och underhåll av cellstrukturen och i energimetabolism jämfört med kontrollgruppen. De hade också oxidativa skador i mindre omfattning än kontrollgruppen (Opii *et al.*, 2008). Författarna fann också en ökning av ett protein som försvarar neuroner under oxidativ stress och en ökning av aktiviteten hos enzymer som fungerar som antioxidanter hos de som hörde till behandlingsgruppen ovan (Opii *et al.*, 2008). Hos de som fick kombinerad behandling fanns det samband mellan förbättrad kognitiv förmåga och en minskning av oxidativa skador (Opii *et al.*, 2008). Studien bevisar att oxidativ stress kan vara en viktig orsak till att den kognitiva förmågan och minnet försämras med åldern och att en kombination av antioxidanter och beteendeberikning kan minska omfattningen av oxidativ skada och öka mängd av och aktivitet hos antioxidantzymer hos gamla hundar (Opii *et al.*, 2008).

Antioxidanter i dieten verkar kunna förhindra accumulation av β -amyloid-protein (Head, 2009), vilket anses ha en positiv påverkan på den kognitiva förmågan (Colle *et al.*, 2000).

Head (2007) menar att ändringar i hundens diet och miljö kan ha en påtaglig effekt vad

⁵ Delayed non-match to position task

gäller åldrande, även om hunden redan visar försämringar i den kognitiva förmågan.

4.2.2 Foder med tillsats av medellånga triglycerider

Pan *et al.* (2010) utförde en studie på 24 friska beaglar mellan 7,5 och 11,6 år gamla. Genom kognitiva tester delades hundarna upp i två kognitivt likvärdiga grupper; en kontrollgrupp och en grupp som åt berikat foder (Pan *et al.*, 2010). Diaterna var likvärdiga förutom att 5,5 % talg var ersatt av medellånga triglycerider (MCT), bestående av 97 % oktansyra och 3 % kaprinsyra, i den berikade dieten (Pan *et al.*, 2010). Alla hundar fick miljöberikning i form av att leka utomhus dagligen, bo tillsammans om möjligt och tillgång till olika bäddar och leksaker (Pan *et al.*, 2010). I studien genomgick hundarna olika kognitiva tester under en period av åtta månader, vilka utvärderade inlärningsförmåga, uppmärksamhet och visuospatial förmåga⁶ (Pan *et al.*, 2010). De hundar som fick tillskott av MCT lyckades bättre med de flesta uppgifterna (Pan *et al.*, 2010). Resultaten visade att MCT ökade koncentrationen av ketonkroppar (β -hydroxybutyrate) i blodet och gav därmed stöd för författarnas hypotes att MCT kan förse hjärnan med energi i form av ketonkroppar, vilket skulle kunna förbättra åldersrelaterade försämringar i den kognitiva förmågan (Pan *et al.*, 2010). Svårare uppgifter medförde större skillnader mellan kontrollgruppen och de som hade fått det berikade fodret än enklare uppgifter (Pan *et al.*, 2010). Studien visade vidare att MCT ökar koncentrationen av ketonkroppar trots att hundarna inte svälter och att även tillskott av MCT under en kort tid kan förbättra inlärningsförmågan (Pan *et al.*, 2010).

Pan *et al.* (2010) påpekar även att en annan möjlig förklaring till de positiva resultaten är att de kan ha uppstått på grund av funktionen av fleromättade fettsyror (PUFA) i hjärnan och hänvisar till studier av Freemantle *et al.* (2006) och Taha *et al.* (2009) (vilka beskrivs nedan).

4.3 Forskning relaterad till foder med tillskott av antioxidanter och mitokondriella näringsämnen

4.3.1 Antioxidanter och oxidativ stress

Då syre används i metabolismen i mitokondrier leder det till bildandet av syreradikaler (reactive oxygen species), som ofta är instabila och reaktiva (Langseth, 1995). Mitokondrier använder mycket syre i sin energiproduktion och finns i stort sett i alla celler och producerar därför mycket syreradikaler (Shigenaga *et al.*, 1994). Syreradikaler kan skada proteiner, kolhydrater, lipider och nukleinsyror, men det finns även "goda" syreradikaler (Langseth, 1995). Brister i funktionen hos mitokondrien kan göra att mindre energi produceras och att produktionen av syreradikaler ökar, vilket kan leda till neuronöd (Shigenaga *et al.*, 1994). Neuroner är särskilt känsliga för ackumulerad oxidativ skada eftersom de lever i årtionden och inte delar sig (Cotman *et al.*, 2002).

Kroppen försvarar sig mot syreradikaler med hjälp av antioxidanter i form av bland annat vitamin C (askorbinsyra), vitamin E (tokoferol), karoten och enzymer (Langseth, 1995).

⁶ Landmark discrimination (dag 7-99), egocentric test (dag 100-163), variable object oddity task (dag 190-225)

De tre förstnämnda kan inte kroppen tillverka och de måste således tillföras i kosten och även enzymerna påverkas av dieten, då flertalet essentiella mineraler såsom koppar, mangan, zink och selenium påverkar dessa (Langseth, 1995). Vitamin E är en betydelsefull antioxidant i alla cellmembran och skyddar PUFA mot oxidation och vitamin C tros vara den viktigaste antioxidanten i extracellulära vätskor och är även viktig för aktiviteter i cellen (Langseth, 1995). Karoten är ett förstadium till vitamin A (Lundh & Malmquist, 2009). Antioxidanter har effekter var för sig, men interagerar också i synergistiska vägar och har ”sparing effects”, där en antioxidant skyddar en annan mot oxidativ skada, vilket innebär att en kombination av antioxidant kan vara mer effektiv än en enda (Langseth, 1995).

Normalt finns en balans mellan produktionen av syreradikaler och det skydd som antioxidanterna ger, men om det sker en ökning i produktionen av syreradikaler eller en minskning av antioxidant störs denna balans och vad som kallas för oxidativ stress uppstår (Langseth, 1995). Oxidativ stress ökar med åldern i hjärnan hos hundar (Head *et al.*, 2002) genom ökning i produktionen av syreradikaler (Youdim *et al.*, 2000; Head *et al.*, 2002; Skoumalova *et al.*, 2003) och minskning av kroppsegna antioxidant, med skador på proteiner, lipider och DNA som följd (Head *et al.*, 2002).

4.3.1.1 Antioxidanter och kognitiv förmåga

Shigenaga *et al.* (1994) anser att oxidativ skada och framförallt den som drabbar mitokondrier är en betydande faktor vad gäller åldrande. Försämrad funktion i mitokondrierna och produktion av syreradikaler (Shigenaga *et al.*, 1994; Head, 2009), samtidigt med en lägre aktivitet hos kroppsegna antioxidant (Head, 2009), kan troligtvis leda till ökad oxidativ skada på molekyler som är kritiska för neuronernas funktion (Shigenaga *et al.*, 1994; Head, 2009). En tydlig försämring i motorisk och kognitiv funktion verkar kunna tillskrivas ineffektiv signalomvandling och färre receptorer (Shigenaga *et al.*, 1994). Även Cotman *et al.* (2002) anser att oxidativa skador troligen har en central och avgörande roll i de mekanismer som leder till sämre funktion hos neuroner och ackumulering av β -amyloid-protein. Skoumalova *et al.* (2003) fann att det är mycket troligt att en ökning i produktionen av syreradikaler medför försämring av den kognitiva förmågan hos hund.

Studier har visat på positiva samband mellan koncentrationen av vitamin E i serum och kognitiv förmåga hos gamla hundar (Ikeda-Douglas *et al.*, 2004). I en studie av äldre kvinnor sågs inte några tydliga bevis för att ett högre intag av vitamin E eller vitamin C under lång tid skulle vara associerat till kognitiv förmåga (Devore *et al.*, 2013). Denna studie visade dock att ett högre intag av lykopen (en sorts karoten (Nationalencyklopedin, 2013a)) var relaterat till att kognitionen försämrades i långsammare takt och att ett högre intag av karoten under mycket lång tid skulle kunna leda till bättre kognitiv förmåga. I en studie av alzheimerspatienter såg Zandi *et al.* (2004) ingen effekt av vitamin E och vitamin C var för sig, men att kombinationen av de båda i relativt höga doser skulle kunna skydda mot alzheimers. Tillskott av α -tokoferol har visat sig kunna skjuta upp försämringar hos alzheimerspatienter och därmed senarelägga institutionalisering (Sano *et al.*, 1997). I nämnda studie sågs ingen förbättring i kognitiva tester.

4.3.2 Mitokondriella näringsämnen

Acetyl-L-karnitin och α -liponsyra kallas för mitokondriella näringsämnen och påverkar syreradikalernas effekter bland annat genom att oskadliggöra dem, hindra bildandet av dem

och reparera oxidativa skador som har uppstått på proteiner/enzymer, RNA/DNA och lipider (Liu, 2008).

4.3.2.1 Mitokondriella näringsämnen och kognitiv förmåga

Liu *et al.* (2002) såg i en studie av gamla råttor att tillskott av acetyl-L-karnitin och/eller α -liponsyra förbättrade minnet hos dessa och minskade förfall av mitokondriernas struktur och oxidativa skador i hjärnan. Tillskott av båda ämnena tillsammans hade bättre effekt än ämnena var för sig (Liu *et al.*, 2002). Resultaten tyder på att en kombination av mitokondriella näringsämnen i dieten kan hindra dysfunktion hos mitokondrier i neuroner och återställa kognitiv förmåga (Liu *et al.*, 2002).

En kombination av α -liponsyra och acetyl-L-karnitin förbättrade signifikant prestationen på inlärningsuppgifter hos gamla hundar och författarna till studien drog slutsatsen att kombinationen bevisligen är effektiv som terapi för att vända åldersrelaterade brister i inlärning (Milgram *et al.*, 2007). I nämnda studie finns inga signifikanta resultat vad gäller minnesuppgifter, vilket kan tyda på att effekten på den kognitiva förmågan av korttidsadministrering av α -liponsyra och acetyl-L-karnitin beror på uppgiften. Författarna ansåg att en längre behandlingstid troligtvis skulle ha ytterligare goda effekter på den kognitiva förmågan och skulle kunna bromsa eller skjuta upp försämringar (Milgram *et al.*, 2007).

4.4 Forskning relaterad till foder med tillskott av medellånga triglycerider

4.4.1 Hjärnans energibehov - glukosmetabolism

Hjärnan konsumerar en stor mängd energi i form av glukos för sin funktion (Cunnane *et al.*, 2011) och påverkas snabbt av minskningar i glukosnivån och även tillfälliga sänkningar kan leda till allvarligt nedsatt hjärnfunktion och neurondöd (Bassert & Colville, 2008). Sammanställning av litteratur visar att metabolismen av glukos i hjärnan är ca 20-25 % lägre hos människor med alzheimers än hos friska personer och att det även ses en minskning i glukosmetabolism hos människor med lindring nedsättning i den kognitiva förmågan (Cunnane *et al.*, 2010). Även normalt åldrande ger en minskning i glukosmetabolism, Bentourika *et al.* (2000) såg en minskning i glukosomsättning i hjärnan med 13,3 % över ett åldersspann på 40 år hos friska människor. Hos beaglar sågs en minskning i glukosmetabolismen i hjärnan vid sex års ålder och den fortsatte att minska i vissa regioner i hjärnan när de åldrades (London *et al.*, 1983). Cunnane *et al.*, (2011) drog slutsatsen i sin review att hypometabolism i hjärnan kan föregå och därmed bidra till de försämringar i den kognitiva förmågan som ses vid alzheimers, även om det finns oklarheter vad gäller sambanden mellan nedsatt glukosmetabolism i hjärnan, åldrande och alzheimers. I nämnda review påpekas också att den eventuellt försämrade glukosmetabolismen i alzheimers kan bero på dysfunktionella mitokondrier, eftersom det är dessa som producerar energi i celler. Hypometabolism är för närvarande den tidigaste mätbara faktor som kan kopplas till alzheimers (Cunnane *et al.*, 2011).

4.4.2 Hjärnans energibehov - ketonkroppar

Ketonkroppar är den främsta "reservenergin" för hjärnan, som bevarar dess funktion när det inte finns tillgång till tillräcklig mängd glukos, som till exempel vid svält (Cunnane *et*

al., 2011). Ketonkroppar är en kroppsegen energikälla, som främst produceras i levern genom mobilisering av kroppsfett när glukoshalten i plasma sjunker och som omvandlas till energi i hjärnan (Cunnane *et al.*, 2011).

I en studie på hundar som utsattes för svält i åtta dagar fann Wiener *et al.* (1971) att de hade en låg arteriell nivå av ketonkroppar även i slutet av studien och författarna såg inget jämnt upptag av kroppsegna ketonkroppar. Cunnane *et al.* (2011) anser att detta kan bero på att hundar har en så pass liten hjärna att andra funktioner som bland annat glukoneogenes räcker för att upprätthålla hjärnfunktionen. Ketonnivåerna höjdes sedan till motsvarande den hos människor efter 1-3 dagars fasta och då sågs ett konstant upptag av ketonkroppar, vilket visade att ketonkroppar kan vara en signifikant tillgång som energi i hjärnan hos en art som bildar få kroppsegna ketonkroppar, även när de inte är utsatta för svält (Wiener *et al.*, 1971). Även Igase *et al.* (2010) drog slutsatsen att ketonkroppar fungerar som en energikälla för hjärnan trots att blodsockret är normalt och att hjärnan använder ketonkroppar som energi i första hand om tillgången av dem är stor.

4.4.2.1 Ketonkroppar och kognitiv förmåga

Försök har visat att det är möjligt att få en kortvarig förbättring av den kognitiva förmågan genom att förse hjärnan med mera energi (glukos och ketonkroppar) (Cunnane *et al.*, 2011).

I en studie av barn med svåra kramper såg Pulsifer *et al.* (2001) att de barn som fick en diet som ökar bildning av ketonkroppar visade en signifikant förbättring i utveckling och beteende, framförallt gällande uppmärksamhet, motorik och interaktion med andra människor.

Ett flertal studier på människor visar att det är möjligt att genom svag ketos bibehålla en normal hjärnfunktion i situationer där nivån av glukos i plasma är låg nog för att framkalla akuta kognitiva och funktionella brister (Cunnane *et al.*, 2011). Att genom tillskott som ökar bildning av ketonkroppar kunna upprätthålla en låg och säker nivå av ketos innan symptom på kognitiv försämring har utvecklats, skulle kunna minska risken för försämringar i metabolismen och kliniska symptom på försämrad kognitiv förmåga (Cunnane *et al.*, 2011). Freemantle *et al.* (2006) anser att det effektivaste sättet att inducera svag ketos hos människor kan vara genom tillförsel av MCT.

4.4.3 Medellånga triglycerider

Medellånga triglycerider (MTC) oxideras snabbt till ketonkroppar i levern och ger i sin tur Acetyl-CoA, som används som energi eller i bildandet av lipider (Bach & Babayan, 1982). Bach och Babayan (1982) menar att även behov av Acetyl-CoA under en längre tid kan tillgodoses genom tillskott av MCT. Även Henderson (2004) fann att nivåer av Acetyl-CoA kan höjas genom att äta MCT.

4.4.3.1 Medellånga triglycerider och kognitiv förmåga

En alternativ energikälla för hjärnan, såsom ketonkroppar från metabolism av MCT, skulle kunna göra att normala funktioner i neuroner, däribland bearbetning av APP (Amyloid Precursor Protein), bibehålls genom att öka tillgången på energi för dessa (Studzinski *et al.* (2008). MCT ger minskade APP-nivåer hos hundar, vilket inverkar positivt på mitokondriernas funktion (Studzinski *et al.*, 2008). Tillskott av MCT är troligtvis mest verksamt som en tidig åtgärd (Studzinski *et al.*, 2008).

Tillförsel av MCT hos patienter med alzheimers ledde till förbättringar av vissa kognitiva funktioner och författarna drog slutsatsen att förbättringen troligen berodde på att ketonkroppar kan fungera som alternativ energi för neuroner i hjärnan (Reger *et al.*, 2004). MCT förbättrade även den kognitiva förmågan hos patienter med diabetes med akut hypoglykemi (Page *et al.*, 2009).

Page *et al.* (2009) påpekar dock att det inte finns kunskap om vilka effekter MCT kan ha på kardiovaskulära riskfaktorer och glukosmetabolism på lång sikt.

4.4.3 Fleromättade fettsyror

Fleromättade fettsyror (PUFA, polyunsaturated fatty acids) är ett samlingsnamn för omega-3- och omega-6-fettsyror, även kallade n-3/alfa-linolensyra respektive n-6/linolsyra (Youdim *et al.*, 2000). Dessa är essentiella fettsyror, det vill säga att de måste tillföras med kosten och de behövs för syntes av långa fettsyror (Youdim *et al.*, 2000). Om koncentrationen av PUFA ändras i cellmembranet kan det allvarligt påverka cellens funktion (Youdim *et al.*, 2000). Tillförsel av PUFA kan dock medföra oönskade effekter såsom oxidativ skada på PUFA i cellmembran (Youdim *et al.*, 2000). Youdim *et al.* (2000) föreslår därför att det är lämpligt att ge tillskott av antioxidanter, till exempel vitamin E, tillsammans med PUFA för att motverka dessa effekter.

4.4.3.1 Fleromättade fettsyror och kognitiv förmåga

Oxidativ stress skadar PUFA i hjärnan, vilket ger neurodegenerativa effekter (Beydoun *et al.*, 2007). Beydoun *et al.* (2007) såg i en studie av människor över 50 års ålder att tillförsel av n-3 PUFA i dieten kan ha goda effekter på den kognitiva förmågan (språkrelaterade funktioner), speciellt vid ökad oxidativ stress. Studier på människor har också visat att α -linolensyra kan vara fördelaktig för att producera svag ketos för att behålla eller återställa kognitiva funktioner hos äldre människor (Freemantle *et al.*, 2006). Vidare har studier visat att omega-3-fettsyrorerna EPA (eikosapentaensyra) och DHA (dokosahexaensyra) (vilka bildas från α -linolensyra (Nationalencyklopedin, 2013b)) har potential att skydda mot försämringar i den kognitiva förmågan hos människor (van Gelder *et al.*, 2007) och att ett för lågt intag av DHA utgör en signifikant risk för att utveckla alzheimers (Cunnane *et al.*, 2009).

En minskning av PUFA i cellmembran ses ofta i neurodegenerativa sjukdomar och ett balanserat tillskott av omega-3- och omega-6-fettsyror i dieten skulle kunna fördröja utvecklingen av dessa sjukdomar (Youdim *et al.*, 2000). Om det redan finns kliniska symptom på en neurodegenerativ sjukdom som till exempel alzheimers, kan påverkan från dieten dock vara otillräcklig för att vända processen, möjligtvis kan tillskott av PUFA hjälpa till att hindra försämring (Youdim *et al.*, 2000).

4.4.3.2 Medellånga triglycerider och fleromättade fettsyror

Det är troligt att MCT kan medverka till att n-3 PUFA mobiliseras från levern och fettvävnad till hjärnan (Taha *et al.*, 2009). I en studie av beaglar gav intag av MCT en signifikant ökning av koncentrationen av n-3 PUFA i hjärnan hos gamla hundar (Taha *et al.*, 2009). Författarna till studien menar att höjningen av n-3 PUFA-koncentrationen skulle kunna medverka till att återställa funktionella och strukturella brister som associeras med åldersrelaterad försämring i kognitiv förmåga.

Studier tyder således på att MCT kan ha positiva effekter på åldersrelaterade försämringar i den kognitiva förmågan dels genom att öka nivån av ketonkroppar, vilka kan användas som energi av hjärnan (Studzinski *et al.*, 2008) och dels genom att öka koncentrationen av n-3 PUFA i hjärnan (Taha *et al.*, 2009).

5. Diskussion

Tack vare att hundens åldersförändringar i hjärnan har stora likheter med människans, finns en hel del forskning gjord på hundar i syfte att få kunskap om och bot mot kognitiva försämringar och alzheimers hos människor. Detta kommer även hunden till del när det leder till ökad förståelse för hur hundar åldras och hur man kan motverka försämringar i den kognitiva förmågan.

5.1 Hill's Pet Nutrition's foder

Enligt Hill's Pet Nutrition ska deras foder bevara hjärnfunktionen och förbättra inlärningsförmågan hos äldre hundar, på grund av sitt innehåll av särskilda antioxidanter och omega-3-fettsyror.

Oxidativ stress ökar med åldern hos hundar (Head *et al.*, 2002) och oxidativa skador anses vara en viktig faktor i åldrandet (Shigenaga *et al.*, 1994) och försämringar i den kognitiva förmågan (Cotman *et al.*, 2002; Skoumalova *et al.*, 2003). Intag av antioxidanter (vitamin E) har visat både positiva effekter på den kognitiva förmågan hos hundar (Ikeda-Douglas *et al.*, 2004) och människor (vitamin E, lykopen) (Sano *et al.*, 1997; Devore *et al.*, 2013) och ingen effekt på den kognitiva förmågan hos människor (vitamin C eller vitamin E) (Zandi *et al.*, 2004; Devore *et al.*, 2013). Kombinationen av flera antioxidanter verkar ha bättre effekt än tillskott av enskilda antioxidanter hos människor (Zandi *et al.*, 2004), vilket också är hypotesen bakom att tillsätta flera olika antioxidanter i fodret (Milgram *et al.*, 2005).

Tillsats av α -liponsyra kan förbättra minnet hos råttor och bäst effekt uppnås genom att kombinera den med acetyl-L-karnitin (Liu *et al.*, 2002). Vidare visade denna studie att dessa mitokondriella näringsämnen minskade förfall av mitokondriernas struktur och oxidativ skada i hjärnan. Kombinationen av α -liponsyra och acetyl-L-karnitin förbättrade även inlärningsförmågan hos gamla hundar (Milgram *et al.*, 2007).

Studier har visat att det berikade fodret förbättrade gamla hundars inlärningsförmåga (Milgram *et al.*, 2002a; Milgram *et al.*, 2002b; Milgram *et al.*, 2004; Nippak *et al.*, 2007) och minne (Milgram *et al.*, 2002a; Nippak *et al.*, 2007). De positiva resultaten på inläring och minne i de olika delstudierna anses bero på synergistisk verkan mellan antioxidanter och mitokondriella näringsämnen (Cotman *et al.*, 2002). Milgram *et al.* (2002b) menar även att anti-inflammatoriska egenskaper hos antioxidanterna kan ha haft betydelse för resultaten, vilket är möjligt eftersom inflammation tros vara en komplex faktor bakom alzheimers (Leoutsakos *et al.*, 2011).

Studierna visade en tydligare effekt av det berikade fodret efter två år än efter första året och att fodret förblev effektivt efter två års intag (Milgram *et al.*, 2005). Under denna studie sågs ingen signifikant effekt av det berikade fodret på unga hundar, vilket anses bero på att de skador i hjärnan som tros påverka den kognitiva förmågan negativt inte kan ha uppstått i så tidig ålder (Head *et al.*, 2002; Milgram *et al.*, 2002b), vilket talar för att fodret med rätta riktar sig till äldre hundar. Detta stöds även av kunskapen om att försämringar i inlärnings- och minneskapacitet börjar att synas vid 6 års ålder hos beaglar (Studzinski *et al.*, 2006).

Milgram *et al.* (2005) påpekar att det faktum att de hundar som räknades som unga i början av den treåriga studien åldrades under studien kan ha påverkat resultatet. De äldsta unga

hundarna hade hunnit bli ca 7,5 år gamla i slutet av studien och enligt Studzinski *et al.* (2006) kan försämringar i inlärnings- och minneskapacitet ses redan vid 6 års ålder hos beaglar.

Studien av Hill's™ Prescription Diet™ Canine b/d™:s effekter hos hundar boende hemma hos sina ägare visade signifikanta effekter av fodret på igenkännande av familjemedlem och andra djur, aktivitet, interaktion och rörlighet hos de som åt b/d (Dodd *et al.*, 2002), vilket tyder på att fodret hade en positiv påverkan på hjärnfunktionen. Även kontrollgruppen visade förbättringar avseende rubbningar i dygnsrytm och desorientering (Dodd *et al.*, 2002), vilket kan tyda på placeboeffekt. Författarna förväntade sig också en stor placeboeffekt på grund av att ägarna sannolikt förväntade sig att fodret skulle ge goda effekter (Dodd *et al.*, 2002). I en sådan studie där ägarens bedömning spelar en avgörande roll, borde resultatet kunna påverkas av att ägaren förväntar sig positiva resultat av fodret och därför aktiverar och interagerar mera med hunden för att se om hunden blir mera aktiv och uppmärksam, vilket i sin tur mycket väl kan göra hunden mera aktiv och alert. Det finns dessutom studier som visar att aktivitet har positiva effekter på den kognitiva förmågan (Weuve *et al.*, 2004), vilket i sin tur skulle kunna bidra till förbättringarna hos kontrollgruppen. Standardiserade tester i en labmiljö ger möjlighet att objektivt mäta subtila förändringar i inlärning och minne (Landsberg, 2006), vilket inte studier i hundarnas hemmiljö gör. Dessa studier har dock ändå något att tillföra forskningen, eftersom de kan utvärdera hundars beteende i en miljö som de allra flesta hundar bor i. En mer omfattande studie av effekterna av ett foder hos hundar i deras hemmiljö skulle dessutom kunna ge mer information om eventuella olikheter mellan raser och levnadsmiljöns påverkan.

Sammantaget så anser jag att det finns belegg för att säga att Hill's™ Prescription Diet™ Canine b/d™ bevarar hjärnfunktionen och förbättrar inlärningsförmågan hos äldre hundar.

I studierna av Milgram *et al.* (2004) och Milgram *et al.* (2005) kombineras olika antioxidanter med mitokondriella näringsämnen och beteendeberikning. Effekterna av beteendeberikning och berikat foder redovisas var för sig, men vilka delar i beteendeberikningen, bestående av motion, leksaker, sällskap av andra hundar och deltagande i kognitiva övningar, det är som bidrar till positiva resultat utvärderas inte. Det verkar osannolikt att motion i form av koppelpromenader under 15-30 minuter två gånger i veckan skulle vara tillräckligt för att få en positiv påverkan på den kognitiva förmågan. I en studie av kvinnor fann Weuve *et al.* (2004) att promenader under minst en och en halv timma i veckan var relaterat till bättre kognitiv förmåga, men det är svårt att uttala sig om vad motsvarande skulle vara för en hund. Tidigare kognitiv träning kan också påverka resultaten genom att förbättra inlärningen av nya uppgifter (Ikeda-Douglas *et al.*, 2004; Milgram *et al.*, 2007).

Eftersom beteendeberikning har en markant inverkan på den kognitiva förmågan (Milgram *et al.*, 2005) skulle en utredning om vad som ger bäst effekt kunna utmyнна i ett aktiveringsprogram som ägaren skulle kunna använda sig av för att få maximal effekt av fodret.

Inte heller ger studierna av fodret någon klarhet i om det är antioxidanterna och/eller de mitokondriella näringsämnena som påverkar resultatet och i vilken mån, eller om det är specifika antioxidanter eller specifika mitokondriella näringsämnen som har effekt, eller om det rör sig om synergistisk verkan mellan några ingredienser. Milgram *et al.* (2005) påpekar också att fodret innehåller många ingredienser och att det inte är möjligt att veta om någon ingrediens är speciellt viktig eller om det är användningen av många olika

ingredienser som ger de positiva effekterna. Studier har dock visat att kombinationen av α -liponsyra och acetyl-L-karnitin är effektivare än vad de båda är var för sig (Liu *et al.*, 2002; Milgram *et al.*, 2007), vilket talar för att deras individuella verkan i fodret kanske inte behöver utredas vidare. En kombination av olika antioxidanter har visat sig ge bättre skydd mot alzheimers än enskilda antioxidanter (Zandi *et al.*, 2004), vilket talar för att det är fördelaktigt att använda ett flertal antioxidanter i dieten. Det vore dock intressant att studera vilka antioxidanter som i kombination med varandra har bäst effekt. Jag har inte hittat någon studie där effekter av antioxidanter och mitokondriella näringsämnen utvärderas var för sig, men under samma förutsättningar. En sådan studie vore intressant för att kunna jämföra deras enskilda effekter och även jämföra med effekten av dem tillsammans. Den berikade dieten som användes i den treåriga studien innehöll dessutom tillskott av vegetabilier, vilket komplicerar utvärderingen av ingrediensernas verkan ytterligare.

5.2 Purina Pro Plans foder

Purina Pro Plan påstår att deras foder bevisligen förhöjer vakenheten, den mentala skärpan och hjärnfunktionen hos hundar som är 7 år eller äldre, genom att tillskott av medellånga triglycerider kan ge hjärnan en alternativ energikälla, som kan hjälpa till att upprätthålla en god hjärnfunktion. Enligt tillverkaren kommer bandet mellan hund och ägare att stärkas, genom att hunden blir mer lyhörd och uppmärksam på sin omgivning.

Pan *et al.* (2010) fann att MCT höjde koncentrationen av ketonkroppar i blodet och att de hundar som hade ätit foder med tillskott av MCT hade bättre resultat på de flesta kognitiva tester i studien. Forskare har visat att glukosmetabolismen i hjärnan minskar med åldern både hos människor (Bentourika *et al.*, 2000) och hundar ((London *et al.*, 1983) och hos människor med nedsatt kognitiv förmåga (Cunnane *et al.*, 2011) och att ketonkroppar används av hjärnan som energikälla om de finns tillgängliga (Wiener *et al.*, 1971; Igase *et al.*, 2010). Även Studzinski *et al.* (2008) visade att tillskott av MCT ökade koncentrationen av ketonkroppar i blodet. Således verkar det som ett rimligt antagande att Purina Pro Plans foder som innehåller MCT kan förse hjärnan med en alternativ energikälla och positiva effekter av tillskott av MCT på den kognitiva förmågan har setts i studier (Reger *et al.*, 2004; Page *et al.*, 2010). Pan *et al.* (2010) fann bättre resultat för den grupp som hade ätit det berikade fodret i kognitiva tester som utvärderade inlärningsförmåga, förmåga att fokusera och visuospatial förmåga, vilket skulle kunna innebära att hunden blir mera alert, skärpt och uppmärksam av fodret, vilket i sin tur skulle kunna påverka förhållandet mellan hund och ägare.

En annan möjlig förklaring till fodrets positiva effekter kan enligt Pan *et al.* (2010) vara funktionen av fleromättade fettsyror (PUFA) i hjärnan. Enligt Taha *et al.* (2009) är det troligt att MCT kan göra så att PUFA mobiliseras från levern och fettvävnad till hjärnan hos hundar. En högre koncentration av PUFA i hjärnan skulle kunna leda till positiva effekter på den kognitiva förmågan (Youdim *et al.*, 2000; Freemantle *et al.*, 2006, van Gelder *et al.*, 2007; Beydoun *et al.*, 2009; Cunnane *et al.*, 2009).

Oavsett via vilken väg MCT verkar, om det är via ketonkroppar och/eller PUFA, är det, enligt den litteratur som har studerats, möjligt att MCT har positiv inverkan på åldersrelaterade försämringar i den kognitiva förmågan. Om MCT verkar genom mobilisering av PUFA stämmer dock inte djurägarinformationen.

Purina Pro Plan anser att fodret ska användas från 7 års ålder, vilket kan vara rimligt med tanke på att försämringar i inlärnings- och minneskapacitet ses redan vid 6 års ålder hos

beaglar (Studzinski *et al.*, 2006) och att det vid åtta års ålder finns tydliga åldersrelaterade försämringar i den kognitiva förmågan hos desamma (Milgram *et al.*, 2005). Denna gräns borde dock kunna skilja sig åt mellan olika hundraser, med tanke på att olika raser lever olika länge och att de som har kortare livslängd skulle kunna åldras tidigare i hjärnan.

Sammantaget anser jag att djurägarinformationen om Purina Pro Plan Small & Mini Senior Health & Wellbeing 7 + och Purina Pro Plan Senior 7+ Original har stöd i forskning. Det kan dock vara svårt att fastställa att fodren kan hjälpa till att upprätthålla en god hjärnfunktion efter en så pass kort studie.

5.3 Jämförelse av foderstudier

För att kunna jämföra resultaten av foderstudierna behövs en jämförelse av hur studierna utfördes. Studierna av de olika fodren hade ungefär samma antal deltagande hundar av samma ras. I studien utförd av Pan *et al.* (2005) delades 24 gamla beaglar (7,5-11,6 år gamla) in i två grupper och i den treåriga studien av Hill's Pet Nutrition's foder delades 48 gamla beaglar (8,05-12,04 år) in i fyra grupper och 17 unga (1,95-4,6 år) beaglar i två grupper (Milgram *et al.*, 2005). Detta ger 12 individer i varje grupp av gamla hundar i alla studier och åldrarna är jämförbara. Under den treåriga studien åldrades dock de unga hundarna, vilket kan ha påverkat resultaten (Milgram *et al.*, 2005). Antalet hundar i varje grupp är förhållandevis litet och det medför troligtvis praktiska problem att ha större grupper. Ett större antal hundar skulle dock ge större statistisk säkerhet. Det är svårt att veta om hundarna i studierna av de olika fodren var på samma kognitiva nivå, även om det efter ålder går att göra en bedömning, men eftersom hundarna i studien av Milgram *et al.* (2005) åldrades mera under studien än vad hundarna i studien av Pan *et al.* (2010) gjorde, kan de efterhand ha blivit mera olika i kognitiv förmåga.

Det är svårt att jämföra resultaten från studierna av de båda fodren, bland annat eftersom studierna som ledde fram till Hill's Pet Nutrition's foder sträckte sig över en längre tid än den som ligger till grund för Purina Pro Plans foder och omfattade flera kognitiva tester efter olika tidsintervall, medan Purina Pro Plans studie omfattade ett mindre antal kognitiva tester under en kortare tidsperiod. Resultaten från de olika kognitiva testerna är svåra att jämföra, det optimala för att kunna jämföra hade givetvis varit att studierna hade varit identiska förutom gällande dieterna. De tester som går att jämföra visade att båda fodren gav förbättringar i inlärningsförmåga och minne. Inga unga hundar deltog i studien av MCT, så det finns inga uppgifter på om de också skulle ha påverkats av dieten. En längre studie av Purina Pro Plans foder med flera kognitiva tester skulle möjliggöra en bättre jämförelse mellan fodren. Längre studier av båda fodren skulle vara önskvärda för att bättre kunna utvärdera långsiktiga effekter och efter vilken tid det kan sägas att fodren har sin maximala effekt. Enligt Milgram *et al.* (2002b) är det svårt att uttala sig om hur effekten påverkas av hur lång tid som hunden har ätit fodret och det behöver utredas vidare. Studier av fodren i relation till olika grad av försämring i kognitiv förmåga och av om tillskott tidigt i livet av någon eller några av ingredienserna i fodren skulle kunna förhindra försämrad kognition senare i livet skulle också vara intressant.

Studien av Hill'sTM Prescription DietTM Canine b/dTM:s effekter hos hundar boende hos sina ägare skiljer sig åt både i antalet deltagare och raser jämfört med övriga studier och mäter även kognitiv förmåga på ett annat sätt, vilket trots risken för placeboeffekt, ger ett värdefullt tillskott till kunskapen om fodrets verkan.

De flesta studier av dessa olika foder har antingen varit finansierade av eller haft någon annan anknytning till foderföretagen (Milgram *et al.*, 2002a; Milgram *et al.*, 2002b,

Milgram *et al.*, 2004, Milgram *et al.* 2005; Pan *et al.*, 2010). Därmed finns en risk för partiska bedömningar. I referenslistan kan ses att ett stort antal forskare återkommer i många olika studier, både i studier finansierade av fodertillverkare och andra studier, vilket i någon mån skulle kunna påverka resultatet av studierna.

5.4 Litteraturstudie som metod

För att uppnå syftet och besvara frågeställningarna var en litteraturstudie det självklara valet av metod. Den har möjliggjort tillgång till ett stort antal vetenskapliga artiklar, vilket har gett bredd åt studiens innehåll. Det finns dock risk för att inte alla artiklar som hade kunnat tillföra litteraturstudien viktig information har hittats, trots sökning i olika sökmotorer och på olika sökord. Faktumet att det har utförts forskning på hundar för att få kunskap om åldrande och demens hos människor, gör att det finns en hel del studier om kognitiv förmåga på hundar. Vad gäller de aktiva ingredienserna i fodren finns det en del forskning gjord på hundar utöver foderstudierna, men framförallt har det forskats på människor och gnagare. De resultat som har framkommit är motsägelsefulla, framförallt gällande antioxidanter och dessa studier är svåra att jämföra och utvärdera, då de ofta har olika upplägg där deltagaren själv ger information om till exempel kosthållning. Fördelen med en del av dessa studier är att de omfattar många människor under en lång tid. Eftersom hundar och människors hjärnor åldras på ett liknande sätt, känns det säkrare att använda forskning utförd på människor än på gnagare, ibland har dock forskning på gnagare varit den lämpligaste som har funnits att tillgå. En annan aspekt som gör det svårt att jämföra studier är om och hur resultat från olika kognitiva utvärderingar kan översättas till olika arter, som till exempel från människor till hundar. De flesta källor i denna studie är relativt nya, dock finns några gamla, men där har inte nyare liknande information funnits att tillgå, möjligen för att det inte finns behov av ny forskning inom dessa områden.

5.5 Foderrådgivning på djurkliniker och djursjukhus

Som nämdes i inledningen är det viktigt att veterinären är proaktiv och ställer rätt frågor för att kunna upptäcka tidiga försämringar i den kognitiva förmågan (Landsberg *et al.*, 2012). Det är även viktigt för djursjukskötaren att vara uppmärksam när ägarna pratar om sin hunds beteende och vidareförmedla eventuella symptom till veterinären inför besöket. Foderrådgivning är en stor del av djursjukskötarens arbete och det är viktigt att vara informerad om fodrens potentiella verkan för att kunna hjälpa djurägaren att ge hunden ett optimalt foder utifrån dess tillstånd, som en del i en optimal omvårdnad. Foder som kan medverka till att hundar får en aktiv och mentalt frisk ålderdom bör ha en självklar plats i foderhyllan på klinikerna. Dock kan kunskapen hos djursjukskötare om åldersrelaterade förändringar i den kognitiva förmågan behöva förbättras för att kunna förstå behovet av denna typ av foder, för att kunna förmedla det till ägaren. I djursjukskötprogrammet ingår för närvarande väldigt lite utbildning om dessa beteendeförändringar. Denna litteraturstudie tillför kunskap om både psykiska åldersförändringar hos hundar och möjligheter att påverka dessa med hjälp av en diet. Den skulle också kunna inspirera till vidare läsning inom ämnet och ge upphov till diskussioner på arbetsplatsen om hur patienter med dessa problem bemöts och om hur beteendeförändringar behandlas. Det kan vara svårt att övertyga ägaren om nyttan med att köpa ett förhållandevis dyrt och säkert i många ögon, ett relativt kontroversiellt, foder till sin hund som kanske endast har väldigt milda symptom på kognitiva försämringar, eller kanske inga symptom alls, för att kunna

förebygga försämringar som möjligen inte ens kommer att uppstå. Här igen är veterinärens diagnos och djursjukskötarens kunskap vid foderrådgivning av största vikt.

Sammanfattningsvis anser jag, utifrån den litteratur som har studerats, att både Purina Pro Plans och Hill's Pet Nutrition's foder kan ha positiva effekter på den kognitiva förmågan hos åldrande hundar. Fodren verkar lämpa sig bäst som tidig behandling (Landsberg *et al.*, 2012), helst innan tydliga symptom på försämrad kognition har utvecklats. Studier tyder dock på att fodren verkar kunna förbättra den kognitiva förmågan hos de hundar som redan uppvisar symptom (Milgram *et al.*, 2002a; Milgram *et al.*, 2002b, Milgram *et al.*, 2004, Milgram *et al.*, 2005, Nippak *et al.*, 2007; Pan *et al.*, 2010) och kunna sakta ner förloppet av försämringar (Milgram *et al.*, 2005). Head (2007) menar att förändringar i hundens diet och miljö kan ha en påtaglig effekt även om hunden redan visar försämringar i den kognitiva förmågan. För att kunna veta vilka ingredienser och interventioner och möjliga kombinationer av dessa som är mest effektiva för att förbättra, skjuta upp eller undvika försämringar i den kognitiva förmågan, behövs flera studier där de olika faktorerna utvärderas, för eventuella framtida förbättringar av dessa specialdieter.

Slutligen ser jag dessa speciella dieters potential att kunna bibehålla åldrande hundars mentala hälsa som ett viktigt tillskott till den vård som vi ger våra hundar för att ge dem så bra fysisk hälsa som möjligt. Inom ämnet djuromvårdnad läggs vikten ofta på djurens fysiska välbefinnande och medicinska foder har traditionellt tagits fram för att lindra eller motverka fysiska åkommor. Denna litteraturstudie kan ge ett bidrag till ämnet genom att rikta fokus mot den åldrande hundens mentala hälsa och uppmärksamma medicinska foders möjlighet att påverka denna och därmed bidra till en helhetssyn på den åldrande hundens välmående. Det är en fantastisk möjlighet att kunna förbättra livskvaliteten för både hund och ägare och ge dem flera år tillsammans genom en sådan enkel åtgärd som att byta foder.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Tack vare bättre veterinärvård, foder och omvårdnad över lag, har hundars livslängd ökat. Med ökad livslängd följer olika sjukdomar och tillstånd som uppkommer eller förvärras på grund av ålder, som till exempel försämringar i den kognitiva förmågan, vilken innefattar funktioner som inlärning, iakttagelseförmåga, minne och medvetenhet. Dessa försämringar kan visa sig hos hundar som till exempel inlärnings- och minnesproblem (till exempel glömmer bort rumsrenhet och andra inlärd beteenden), förvirring, svårighet att orientera sig och störd dygnsrytm. Beteendeförändringarna kan orsaka stora problem både för hunden och ägaren.

Hundars hjärnor åldras på liknande sätt som människors hjärnor och därför har det forskats mycket om försämringar i den kognitiva förmågan hos gamla hundar, för att förstå vilka förändringar som sker i hjärnan hos åldrande människor och hos människor med olika grader av demens. Det har också forskats om möjligheter att förhindra eller mildra konsekvenserna av åldersrelaterade försämringar i den kognitiva förmågan. Två hundfodertillverkare har tagit fram foder med syftet att förbättra den kognitiva förmågan och bevara en god hjärnfunktion.

Syftet med denna litteraturstudie har varit att utvärdera om hundfoder kan påverka åldersrelaterade förändringar i hjärnan och om de kan ge de effekter som tillverkarna påstår.

Hundens hjärna använder normalt glukos som energi för sin funktion, men hos äldre hundar minskar hjärnans förmåga att använda glukos. Purina Pro Plan har tagit fram ett foder med tillsats av en sorts fettsyror, medellånga triglycerider, som anses kunna ge hjärnan en annan energikälla än glukos, i form av ketonkroppar, och på så vis kunna förbättra hjärnfunktionen.

När hjärnans celler producerar energi som behövs för cellens funktion, bildas syreradikaler som en biprodukt, vilka skadar olika molekyler i hjärnan. I normala fall motverkar ämnen kallade antioxidanter (till exempel vitamin C och vitamin E) att skador orsakas av syreradikaler, men denna balans störs när hunden blir äldre. Det bildas då flera syreradikaler och färre antioxidanter, vilket leder till större omfattning av skador, vilket tros påverka den kognitiva förmågan negativt. Hill's Pet Nutrition marknadsför ett foder som genom tillsats av olika antioxidanter och ämnen som förbättrar energiproduktionen i cellerna anses begränsa omfattningen av oxidativa skador.

Både studier som fodertillverkarna har genomfört och oberoende forskning stödjer att dessa båda foder kan ha positiva effekter på den kognitiva förmågan.

Tidiga tecken på att den kognitiva förmågan försämras kan vara svåra att upptäcka och det är därför viktigt att veterinärer och djursjukskötare är uppmärksamma på det som ägaren berättar om sin hund. Veterinärens diagnos och djursjukskötarens kunskap om foder ger möjlighet att hjälpa hund och ägare till en bättre livskvalitet och att ge hunden flera mentalt friska år.

Referenslista

- Adams, B., Chan, A., Callahan, H., Siwak, C., Tapp, D., Ikeda-Douglas, C., Atkins, P., Head, E., Cotman, C.W., & Milgram, N.W. 2000. Use of a delayed non-matching to position task to model age-dependent cognitive decline in the dog. *Behavioural Brain Research* 108, 47-56.
- Agria, 2009. Pressmeddelande. <http://www.agria.se/agria/artikel/svenska-hundar-blir-allt-aldre-0-anvand-2013-04-23>.
- Araujo, J.A., Chan, A.D.F., Winka, L.L., Seymour, P.A., & Milgram, N.W. 2004. Dose-specific effects of scopolamine on canine cognition: Impairment of visuospatial, but not visuospatial discrimination. *Psychopharmacology* 175, 92-98.
- Bach, A.C., & Babayan, V.K. 1982. Medium-chain triglycerides: an update. *American Journal of Clinical Nutrition* 36, 950-962.
- Bentourkia, M., Bol, A., Ivanoiu, A., Labar, D., Sibomana, M., Coppens, A., Michel, C., Cosnard, G., & DeVolder, A.G. 2000. Comparison of regional cerebral blood flow and glucose metabolism in the normal brain: effect of aging. *Journal of the Neurological Sciences* 181, 19-28.
- Beydoun, M.A., Kaufman, J.S., Satia, J.A., Rosamond, W., & Folsom, A.R. 2007. Plasma n-3 fatty acids and the risk of cognitive decline in older adults: the atherosclerosis risk in communities study. *American Journal of Clinical Nutrition* 85, 1103-1111.
- Borrás, D., Ferrer, I., & Pumarola, M. 1999. Age-related changes in the brain of the dog. *Veterinary Pathology* 36, 202-211.
- Bassert, J.M., & Colville, T. 2008. *Nutrients and metabolism. I: Clinical anatomy and physiology for veterinary technicians*. St. Louis, Mosby Inc.
- Colle, M.A., Hauw, J.J., Crespeau, F., Uchihara, T., Akiyama, H., Checler, F., Pageat, P., & Duykaerts, C. 2000. Vascular and parenchymal A β deposition in the aging dog: correlation with behavior. *Neurobiology of Aging* 21, 695-704.
- Cunnane, S., Nugent, S., Roy, M., Courchesne-Loyer, A., Croteau, E., Tremblay, S., Castellano, A., Pifferi, F., Bocti, C., Paquet, N., Begdouri, H., Bentourkia, M., Turcotte, E., Allard, M., Barberger-Gateau, P., Fulop, T., & Rapoport, S.I. 2011. Brain fuel metabolism, aging, and Alzheimer's disease. *Nutrition* 27, 3-20.
- Cunnane, S.C., Plourde, M., Pifferi, F., Bégin, M., Féart, C., & Barberger-Gateau, P. 2009. Fish, docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease. *Progress in Lipid research*, 48, 239-256.
- Cotman, C.W., Head, E., Muggenburg, B.A., Zicker, S., & Milgram, N.W. 2002. Brain aging in the canine: a diet enriched in antioxidants reduces cognitive dysfunction. *Neurobiology of Aging*, 23, 809-818.
- Devore, E.E., Kang, J.H., Stampfer, M.J., & Grodstein, F. 2013. The association of antioxidants and cognition in the nurses' health study. *American Journal of Epidemiology* 177 (1), 33-41.
- Dodd, C.E., Zicker, S.C., Lowry, S.R., Jewell, D.E., Fritsch, D., & Toll, P.W. 2002. Effects of an investigational food on age-related behavioral changes in dogs. *Hill's European Symposium on canine brain ageing*.

- Freemantle, E., Vandal, M., Tremblay-Mercier, J., Tremblay, S., Blachère, J.C., Bégin, M.E., Brenna, J.T., Windust, A., & Cunnane, S.C. 2006. Omega-3 fatty acids, energy substrates, and brain function during aging. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 75, 213-220.
- Head, E. 2007. Combining an antioxidant-fortified diet with behavioral enrichment leads to cognitive improvement and reduced brain pathology in aging canines. *Annals of the New York Academy of Science* 1114, 398-406.
- Head, E. 2009. Oxidative damage and cognitive dysfunction: Antioxidant treatments to promote healthy brain aging. *Neurochemical research* 34, 670-678.
- Head, E., Liu, J., Hagen, T.M., Muggenburg, B.A., Milgram, N.W., Ames, B.N., & Cotman, C.W. 2002. Oxidative damage increases with age in a canine model of human brain aging. *Journal of Neurochemistry*, 82, 375-381.
- Henderson, S.T. 2004. High carbohydrate diets and Alzheimer's disease. *Medical Hypotheses* 62, 689-700.
- Hill's Pet Nutrition, 2013. <http://www.hillspet.se/sv-se/products/pd-canine-prescription-diet-bd-dry.html>, använd 2013-05-06
- Igase, M., Mizoguchi, T., Ogushi, Y., Miki, T., & Ueki, A. 2010. Brain aging and nutrition. *Anti-Aging Medicine* 7 (14), 167-173.
- Ikeda-Douglas, C.J., Zicker, S.C., Estrada, J., Jewell, D.E., & Milgram, N.W. 2004. Prior experience, antioxidants, and mitochondrial cofactors improve cognitive function in aged beagles. *Veterinary Therapeutics*, 5 (1), 5-16.
- Landsberg, G. 2006. Therapeutic options for cognitive decline in senior pets. *Journal of the American Animal Hospital Association* 42, 407-413.
- Landsberg, G., & Araujo, J.A. 2005. Behavior problems in geriatric pets. *Veterinary Clinics Small Animal Practice* 35, 675-698.
- Landsberg, G., Hunthausen, W., & Ackerman, L. 2003. The effects of aging on behavior in senior pets. I: *Handbook of behavior problems of the dog and cat*. Saunders Elsevier Limited 2003.
- Landsberg, G.M., Nichol, J., & Araujo, J.A. 2012. Cognitive dysfunction syndrome. A disease of canine and feline brain aging. *Veterinary Clinics Small Animal Practice* 42, 749-768.
- Langseth, L. 1995. Oxidants, antioxidants, and disease prevention. ILSI Europe concise monographs., International life sciences institute. Brussels.
- Leoutsakos, J.M.S., Muthen, B.O., Breitner, J.C.S., & Lyketsos, C.G. 2011. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drug treatments on cognitive decline vary by phase of pre-clinical Alzheimer disease: findings from the randomized controlled Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 27, 364-374.
- Liu, J. 2008. The effects and mechanisms of mitochondrial nutrient α -lipoic acid on improving age-associated mitochondrial and cognitive dysfunction: An overview. *Neurochemical Research* 33, 194-203.
- Liu, J., Head, E., Gharib, A.M., Yuan, W., Ingersoll, R.T., Hagen, T.M., Cotman, C.W., & Ames, B.N. 2002. Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay

and RNA/DNA oxidation: Partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R- α -lipoic acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99 (4), 2356-2361.

London, E.D., Ohata, M., Takei, H., French, A.W., & Rapoport, S.I. 1983. Regional cerebral metabolic rate for glucose in beagle dogs of different ages. *Neurobiology of Aging*, 4, 121-126.

Lundh, B., & Malmquist, J. 2009. *Medicinska ord.* Lund, Studentlitteratur AB.

Milgram, N.W., Araujo, J.A., Hagen, T.M., Treadwell, B.V., & Ames, B.N. 2007. Acetyl-L-carnitine and α -lipoic acid supplementation of aged beagle dogs improves learning in two landmark discrimination tests. *FASEB Journal* 21, 3756-3762.

Milgram, N.W., Head, E., Muggenburg, B., Holowachuk, D., Murphey, H., Estrada, J., Ikeda-Douglas, C.J., Zicker, S.C., & Cotman, C.W. 2002a. Landmark discrimination learning in the dog: effects of age, an antioxidant fortified food, and cognitive strategy. *Neuroscience and Biobehavioral reviews* 26, 679-695.

Milgram, N.W., Head, E., Zicker, S.C., Ikeda-Douglas, C.J., Murphey, H., Muggenburg, B., Siwak, C., Tapp, D., & Cotman, C.W. 2005. Learning ability in aged beagle dogs is preserved by behavioral enrichment and dietary fortification: a two-year longitudinal study. *Neurobiology of Aging* 26, 77-90.

Milgram, N.W., Head, E., Zicker, S.C., Ikeda-Douglas, C., Murphey, H., Muggenburg, B.A., Siwak, C.T., Tapp, P.D., Lowry, S.R., & Cotman, C.W. 2004. Long-term treatment with antioxidants and a program of behavioral enrichment reduces age-dependent impairment in discrimination and reversal learning in beagle dogs. *Experimental Gerontology* 39, 753-765.

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

Nationalencyklopedin, 2013a. <http://www.ne.se/lykopen>, använd 2013-05-06.

Nationalencyklopedin, 2013b. <http://www.ne.se/lang/omega-3-fettsyror>, använd 2013-05-06.

Nippak, P.M.D., Mendelson, J., Muggenburg, B., & Milgram, N.W. 2007. Enhanced spatial ability in aged dogs following dietary and behavioral enrichment. *Neurobiology of Learning and Memory*, 87, 610-623.

Opii, W.O., Joshi, G., Head, E., Milgram, N.W., Muggenburg, B.A., Klein, J.B., Pierce, W.M., Cotman, C.W., & Butterfield, D.A. 2008. Proteomic identification of brain proteins in the canine model of human aging following a long-term treatment with antioxidants and a program of behavioral enrichment. Relevance to Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 29(1), 51-70.

Page, K.A., Williamson, A., Yu, N., McNay, E.C., Dzuira, J., McCrimmon, R.J., & Sherwin, R.S. 2009. Medium-chain fatty acids improve cognitive function in intensively treated type 1 diabetic patients and support in vitro synaptic transmission during acute hypoglycemia. *Diabetes*, 58, 1237-1244.

Pan, Y., Larson, B., Araujo, J.A., Lau, W., de Rivera, C., Santana, R., Gore, A., & Milgram, N.W. 2010. Dietary supplementation with medium-chain TAG has long-lasting cognition-enhancing effects in aged dogs. *British Journal of Nutrition*, 103, 1746-1754.

- Pulsifer, M.B., Gordon, J.M., Brandt, J., Vining, E.P.G., & Freeman, J.M. 2001. Effects of ketogenic diet on development and behavior: preliminary report of a prospective study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 43, 301-306.
- Purina Pro Plan, 2013. <http://www.proplan-hund.se/FODER/PRODUKTER/SENIOR/Pages/senior-7-plus-dog-Original-chicken-rice.aspx#Description>, använd 2013-05-06
- Reger, M.A., Henderson, S.T., Hale, C., Cholerton, B., Baker, L.D., Watson, G.S., Hyde, K., Chapman, D., & Craft, S. 2004. Effects of β -hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiology of Aging* 25, 311-314.
- Sano, M., Ernesto, C., Thomas, R.G., Klauber, M.R., Schafer, K., Grundman, M., Woodbury, P., Growdon, J., Cotman, C.W., Pfeiffer, E., Schneider, L.S., & Thal, L.J. 1997. A controlled trial of Segeline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 1336 (17), 1216-1222.
- Shigenaga, M.K., Hagen, T.M., & Ames, B.N. 1994. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging (bioenergetics/mitochondrial DNA/cardioliipin/acetyl-L-carinitine/neurodegeneration). *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 91, 10771-10778.
- Skoumalova, A., Rofina, J., Schwippelova, Z., Gruys, E., & Wilhelm, J. 2003. The role of free radicals in canine counterpart of senile dementia of the Alzheimer type. *Experimental Gerontology* 38, 711-719.
- Snigdha, S., Christie, L.A., De Rivera, C., Araujo, J.A., Milgram, N.W., & Cotman, C.W. 2012. Age and distraction are determinants of performance on a novel visual search task in aged beagle dogs. *AGE* 34, 67-73.
- Studzinski, C.M., Araujo, J.A., & Milgram, N.W. 2005. The canine model of human cognitive aging and dementia: Pharmacological validity of the model for assessment of human cognitive-enhancing drugs. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 29, 489-498.
- Studzinski, C.M., Christie, L.A., Araujo, J.A., McIntyre Burnham, W., Head, E., Cotman, C.W., & Milgram N.W. 2006. Visuospatial function in the beagle dog: An early marker of cognitive decline in a model of human aging and dementia. *Neurobiology of Learning and Memory* 86, 197-204.
- Studzinski, C.M., MacKay, W.A., Beckett, T.L., Henderson, S.T., Murphy, P.M., Sullivan, P.G., & McIntyre Burnham W. 2008. Induction of ketosis may improve mitochondrial function and decrease steady-state amyloid- β precursor protein (APP) levels in the aged dog. *Brain Research* 1226, 209-217.
- Taha, Y.A., Henderson, S.T., & Burnham, W.M. 2009. Dietary enrichment with medium chain triglycerides (AC-1203) elevates polyunsaturated fatty acids in the parietal cortex of aged dogs: Implications for treating age-related cognitive decline. *Neurochemical Research* 34, 1619-1625.
- Van Gelder, B.M., Tijhuis, M., Kalmijn, S., & Kromhout, D. 2007. Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *American Journal of Clinical Nutrition* 85, 1142-1147.

Weuve, J., Kang, J.H., Manson, J.E., Breteler, M.M.B., Ware, J.H., & Grodstein, F. 2004. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA*, 292 (12), 1454-1461.

Wiener, R., Hirsch, H.J., & Spitzer, J.J. 1971. Cerebral extraction of ketones and their penetration into CSF in the dog. *American Journal of Physiology*, vol. 220, no. 5, 1542-1546.

Youdim, K.A., Martin, A., & Joseph, J.A. 2000. Essential fatty acids and the brain: possible health implications. *International Journal Developmental Neuroscience* 18, 383-399.

Zandi, P.P., Anthony, J.C., Khachaturian, A.S., Stone, S.V., Gustafson, D., Tschanz, J.T., Norton, M.C., Welsh-Bohmer, K.A., & Breitner, J.C.S. 2004. Reduced risk of Alzheimer's disease in users of antioxidant vitamin supplements. *Archives of Neurology*, 61, 82-88.

BILAGA 1 - Ordlista

Acetyl-CoA – Acetylkolinesteras, ett enzym som bryter ner och inaktiverar acetylkolin i den motoriska ändplattan.

Acetylkolin – signalsubstans som bl a är verksam vid överföring av impulser från en nervcell till en annan och från nervceller till muskelceller. Inverkar på kolinerga receptorer.

Amyloid – kroppsprotein som bildar onormala härdar/inlagringar i vävnader.

APP/Amyloid Precursor Protein – cellmembranprotein som vid ofullständig nedbrytning ger beta-amyloid (amyloid-beta-peptid) som ingår i avlagringar i vävnader ffa i hjärnan.

DHA – dokosahexaensyra, omega-3-fettsyra.

EPA – eikosapentaensyra, omega-3-fettsyra.

Gliacell – celler som ligger mellan nervcellerna som stödjevävnad.

Glukoneogenes – reaktioner i cellen som leder till att glukos bildas från pyruvat. (NE.se)

Karnitin - en substituerad fettsyra som krävs för transporten av långkedjiga fettsyror i cellens mitokondrier. Karnitin är därmed av betydelse för kroppens utnyttjande av fett som energikälla. (NE.se)

Ketonemi/ketos – ökad halt av ketonkroppar i blodet.

Ketonkroppar – bildas som nedbrytningsprodukter av fettsyror. Ökad halt förekommer vid svält.

Kolinerg – som har med transmittorsubstansen acetylkolin att göra, se Acetylkolin.

Limbiska systemet – område i hjärnan beläget runt hjärnbalken. Har betydelse för bland annat känslor, minne, sexuellt beteende och födointag.

Liponsyra – en förening som utgör ett koenzym, d v s en molekyl som i vissa fall behövs för att ett enzym skall kunna katalysera en kemisk reaktion, i vissa enzymer, t ex pyruvatdehydrogenas. (NE.se)

Mitokondrier – struktur i celler i vilka cellernas huvudsakliga ämnesomsättning och energiproduktion sker.

Nukleinsyror – molekyler som bär cellernas genetiska information och är ansvariga för uppbyggnaden av proteiner i cellerna. Finns av två slag; DNA (deoxiribonukleinsyra) och RNA (ribonukleinsyra).

Neuron – nervcell.

Plexus choroidei – blodkärlsrika inbuktningar i taket på hjärnans hålrum, bildningsställe för cerebrospinalvätskan.

Spatial förmåga – förmåga att lösa uppgifter som avser linjers, ytors och rymders förhållande till varandra.

Vaskulär – som hör ihop med eller avser blodkärl.

Källa: Lundh & Malmquist (2009) där inte annat anges.

Vid **Institutionen för husdjurens miljö och hälsa** finns tre publikationsserier:

- * **Avhandlingar:** Här publiceras masters- och licentiatavhandlingar
- * **Rapporter:** Här publiceras olika typer av vetenskapliga rapporter från institutionen.
- * **Studentarbeten:** Här publiceras olika typer av studentarbeten, bl.a. examensarbeten, vanligtvis omfattande 7,5-30 hp. Studentarbeten ingår som en obligatorisk del i olika program och syftar till att under handledning ge den studerande träning i att självständigt och på ett vetenskapligt sätt lösa en uppgift. Arbetenas innehåll, resultat och slutsatser bör således bedömas mot denna bakgrund.

Vill du veta mer om institutionens publikationer kan du hitta det här:
www.slu.se/husdjurmiljohalsa

DISTRIBUTION:

Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap
Institutionen för husdjurens miljö och hälsa
Box 234
532 23 Skara
Tel 0511-67000
E-post: hmh@slu.se
Hemsida:
www.slu.se/husdjurmiljohalsa

*Swedish University of Agricultural Sciences
Faculty of Veterinary Medicine and Animal
Science
Department of Animal Environment and Health
P.O.B. 234
SE-532 23 Skara, Sweden
Phone: +46 (0)511 67000
E-mail: hmh@slu.se
Homepage:
www.slu.se/animalenvironmenthealth*
