

ÖZET

BEYİN FONKSİYONLARINI KORUMAK İÇİN BİLEŞİMLER VE YÖNTEMLER

- 5 Hayvanlarda, özellikle geriyatrik hayvanlarda bilişsel fonksiyonun, motor fonksiyonun, serebrovasküler fonksiyonun veya davranışın bir veya daha fazlasını önlemek, azaltmak veya düşüşü geciktirmek için bileşimler ve yöntemler tarif edilmektedir. Bileşimler ve yöntemler orta zincirli trigliseritlerden yararlanmaktadır.

İSTEMLER

1. Özel türleri için ortalama ömrünün %50'sini geçmiş olan ve yaşlanmakta olan bir memelide bilişsel fonksiyonun, motor fonksiyonun ve serebrovasküler fonksiyonun bir veya daha fazlasını önleme, azaltmada veya düşüşü geciktirmede kapsamlı düzenli temelde kullanım için, bir gliserol iskeletine esterleştirilmiş, her birisi bağımsız şekilde 5-12 karbona sahip olan, yağ asitlerinden meydana gelen orta zincirli trigliseritleri (MCT'ler) ihtiva eden bir bileşim olup,
burada bileşim iki ayı aşkın sürelerle en az günde bir kez kullanılmaktadır ve burada memeli bir köpek veya bir kedidir.
2. İstem 1'e göre kullanım için bileşim olup, burada yağ asitlerinin %95'ten daha fazlası 8 karbon uzunluğundadır.
3. İstem 2'ye göre kullanım için bileşim olup, burada kalan yağ asitleri 6-karbonlu veya 10-karbonlu yağ asitleridir.
4. Bir besin bileşiminin ek olarak kuru ağırlık temelinde %15-50 protein, %5-40 yağ, %5-1.0 kül içeriği ihtiva ettiği ve %5-20 nem içeriğine sahip olduğu, İstem 1'e göre kullanım için bileşimdir.
5. Kuru ağırlık temelinde en az %1 ila %30 MCT ihtiva eden, istem 1'e göre kullanım için bileşimdir.
6. Bir ev hayvanı besini veya diyet takviyesi olan, istem 1'e göre kullanım için bileşimdir.
7. Özel türleri için ortalama ömrünün %50'sini aşmış olan ve yaşlanmakta olan bir memelide bilişsel fonksiyonun, motor fonksiyonun ve serebrovasküler fonksiyonun bir veya daha fazlasını önlemek, azaltmak veya düşüşü geciktirmek için bir ilacın üretimi için, bir gliserol iskelete esterleştirilmiş, her biri bağımsız şekilde 5-12 karbona sahip olan, yağ asitlerinden meydana gelen orta zincirli trigliseritleri (MCT'ler) ihtiva eden bir bileşimin kullanımı olup,
burada ilaç uzun süreli düzenli şekilde uygulama içindir,
burada uzun süreli düzenli olarak uygulama iki ayı aşan sürelerle en az günde bir kezdir ve
burada memeli bir köpek veya bir kedidir.

TARİFNAME

BEYİN FONKSİYONLARINI KORUMAK İÇİN BİLEŞİMLER VE YÖNTEMLER

5 Mevcut Buluş memeli beslenmesi ve bunların bilişsel fonksiyon, davranış ve beyin fizyolojisi üzerine etkileriyle ilgilidir. Özel olarak, mevcut buluş özellikle yaşlanmakta olan hayvanlarda öğrenmeyi, dikkati, motor performansı, serebrovasküler fonksiyonu, sosyal davranışı korumak veya geliştirmek ve aktivite seviyelerini artırmak için, uzun süreli bir diyet rejiminin parçası olarak uygulanan, orta zincirli trigliseritlerden yararlanmaktadır.

10 Patentler, yayınlanmış başvurular, teknik makaleler ve bilimsel makaleleri içeren çeşitli yayınlardan spesifikasyon içerisinde alıntı yapılmaktadır. Bu alıntı yapılan yayınların her birisi, bütünlüğü içerisinde burada tercih yoluyla dahil edilmektedir.

Yaşlı veya yaşlanmakta olan bireylerde bilişsel eksiklik, bilişsel fonksiyonda ilerleyici düşüş, beyin morfolojisinde değişiklikler ve serebrovasküler fonksiyonda değişiklikler 15 sıklıkla görülmektedir. Yaşla bağlantılı veya yaşla ilişkili bilişsel yetersizlik kendisini birçok şekilde gösterebilir ve diğer göstergeler arasında kısa süreli hafıza kaybını, azalmış öğrenme kapasitesini veya öğrenme hızını, azalmış motor performansı ve/veya demansı (bunamayı) içerebilir. Bazı olgularda, böyle bir bilişsel düşüşün spesifik etiyojisi bilinmemekle birlikte, diğer olgularda bilişsel yetersizlik anlaşılmış hastalıkların, 20 bozuklukların veya sendromların, örneğin Alzheimer Hastalığının (AD) başlangıcından veya ilerlemesinde köken almaktadır. Yaşla ilişkili bilişsel düşüş AD'den ayrıdır ve AD'den bağımsız şekilde meydana gelebilir.

Sağlıklı memeli beyninin birincil enerji kaynağı glikozdur. Yaşla bağlantılı bilişsel düşüş bozulmuş glikoz metabolizmasıyla korele olduğu bulunmuştur. (Finch CE ve ark., 25 1997). Bozulmuş glikoz metabolizması beyinde bir enerji eksikliği meydana getirebilir ve beyinde nöron kaybı ve morfolojik değişikliklerle sonuçlanabilir. (Hoyer S., 1990).

Bozulmuş glikoz metabolizması hücrelerin oksidatif hasarı onarma ve buna direnme yeteneğini azaltabilir. (Munch G ve ark., 1998). Birlikte bulunan nöron kaybı ve morfolojik anormalliklerin yaşlıda azalmış mental (zihinsel) kapasiteye katkı yaptığı ortaya 30 çıkmaktadır.

Alzheimer hastaları da azalmış glikoz metabolizması göstermektedir ve pozitron emisyon tomografisi çalışmaları azalmış serebral glikoz seviyelerini göstermiştir. (Drzezga

A ve ark., 2005; ve Small GW ve ark., 2000). Glikoz seviyelerindeki ve glikoz metabolizmasındaki azalmanın altında yatan kesin mekanizmalar tamamen anlaşılmamış olmasına rağmen, oksidatif stres, nöronal hücre ölümü gibi nöropatolojik olaylar ve azalmış asetilkolin, ATP ve kolesterol seviyeleri hep birlikte beyindeki azalmış enerji ve glikoz metabolizması ile korele bulunmuştur. (Swaab ve ark., 1998).

Glikoz metabolizmasındaki değişikliklerin etkilerine ek olarak, bir hipoteze göre, beyine bölgesel kan akışındaki azalma insanlarda bilişsel düşüşe ve demansa katkı yapmaktadır (Wardlaw JM ve ark., 2003). Bölgesel serebral kan hacmi insan yaşından ve demansın evresinden etkilenmektedir (Split A ve ark., 2005; ve, Petrella JR ve ark., 1998).

Glikozun memeli beyninin birincil enerji kaynağı olduğu anlaşılmamasına rağmen, uzun süreli açlık veya karbonhidrat eksikliği dönemlerinde keton cisimlerinin beyinde alternatif bir enerji kaynağı olarak işlev görebildiği uzun zamandan beri bilinmektedir. Asetonu, asetoasetatı, β -hidroksibütiratı içeren keton cisimleri ATP üretimi için mitokondriler tarafından kolaylıkla kullanılabilir ve nöronlar üzerinde serbest radikal hasarına karşı koruyucu bir etki oluşturabilir. (VanItallie TB ve ark., 2003).

AD hastalarında keton cisimlerinden yararlanılması öngörülmüştür. (Reger MA ve ark., 2004; VanItallie TB ve ark., 2003; ve U.S. Patent No.'lar: 6,323,237 ve 6,316,038). Keton cisimleri demansı ve Alzheimer hastalığını tedavi etmek için kullanılmıştır. Örneğin, Birleşik Devletler Patent No.'lar: 6,323,237 ve 6,316,038 nörodejeneratif bozuklukları tedavi etmek için keton cisimlerinin ve keton cisimlerinin metabolik öncüllerinin kullanımını tarif etmektedir.

Orta zincirli trigliseritler (MCT'ler) bir gliserol iskelete esterleştirilmiş yağ asidi zincirlerinden meydana gelmektedir. Bazı fizyolojik koşullar altında MCT'ler karaciğerde keton cisimlerine metabolize edilirler, bununla birlikte MCT'ler keton cisimlerine dönüşüm öncesinde metabolik işlemeye girmelidir. Sindirim sonrasında, esterleşmiş yağ asitleri pankreatik ve gastrointestinal lipazlar gibi lipazlar tarafından MCT'den ayrılırlar, salınan orta zincirli yağ asitleri portal ven üzerinden karaciğere serbest yağ asitleri şekilden aktarılırlar. Orta zincirli yağ asitleri daha uzun zincirli yağ asitlerinde olduğu gibi şilomikronlar içerisine katılmazlar. Karaciğerde, orta zincirli yağ asitleri asetil-CoA meydana getirmek için oksitlenirler (yükseltgenirler). Buna göre, MCT'lerden üretilen keton cisimleri Alzheimer hastalarının nöron hücrelerindeki enerji eksikliğini takviye etmek için bir alternatif enerji kaynağı sağlayabilir (Reger MA ve ark., 2004). Fakat, direkt olarak keton cisimlerine dönüştürülebilen keton cisimlerinin metabolik eşdeğerleri (örneğin

β -hidroksibütirat polimerleri ve benzeri) olan, önceki US patentlerinde (Birleşik Devletler Patent No.'lar: 6,323,237 ve 6,316,038) tarif edilen keton esterlerinin aksine, MCT'lerin sindirimi her zaman keton cisimlerinin üretimine yol açmadığı için, MCT'ler metabolik olarak keton cisimlerinin eşdeğeri kabul edilemez. Ek olarak, MCT'lerin keton cisimlerine dönüştürüldüğü yerlerde, bu olay her birisi çeşitli kaynaklardan türetilen iki asetil-CoA molekülünün kondanzasyonu (yoğuşması) üzerinden olur.

Fizyoloji, nöroloji, anatomi ve patoloji dahil olmak üzere, bilişsel bozukluğun hayvan modelleri bu gibi durumların çalışılmasını büyük ölçüde kolaylaştırmaktadır. Bilişsel görevin fonksiyonu açısından değişken olan, öğrenme ve hafızada yaşla ilişkili bilişsel düşünüş paterni gösterdikleri için, köpekler yararlı bir model sağlamaktadır (Adams B ve ark., 2000a; Chan ADF ve ark., 2002; Su M-Y ve ark., 1998; ve, Tapp PD ve ark., 2003). Arkadaşlık eden hayvanlar olarak köpeklerde bu gibi düşünüş konusundaki çalışma kendi adlarına faydalı olmakla birlikte, gözlenen düşünüşün insanlarda görülen yaşla bağlantılı bilişsel düşünüşleri yansıtmaması gerçeği (Adams B ve ark. 2000b) çalışmaları çok daha değerli hale getirmektedir. Köpekler de glikoz açısından bölgesel serebral metabolik hızda yaşla bağlantılı azalma yaşamaktadır (London ED ve ark., 1983). Köpekler yaşla birlikte bilişte, beyin yapısında ve nöropatolojide değişikliklerle ilgili olabilen bölgesel serebral kan hacminde ve kan-beyin bariyeri geçirgenliğinde yaştan bağımsız değişiklikler göstermektedir (Tapp PD ve ark., 2005; ve, Su MY, 1998). Yaşlı köpekler hem başarılı şekilde yaşlanan insanlarda hem de AD'li hastalarda görülenle ilgili olan beta amiloid proteini gibi nöropatoloji geliştirir (Cotman CW and Berchtold, 2002; ve Cummings BJ ve ark., 1996). Bununla birlikte, köpekler AD'nin tüm işaretlerini göstermezler, özellikle tau-içeren nörofibriler düğümler (Dimakopoulos AC ve ark., 2002) gözlenmemiştir. Bu nedenle, köpeklerdeki durum farklıdır ve Köpek Bilişsel Disfonksiyon Sendromu (CCDS) olarak anılmaktadır.

CCDS tanısı alanların yanı sıra, sağlıklı yaşlanmakta olan veya geriyatrik köpekler klinik olarak ilerleyici (progresif) bilişsel yetersizlik ve nöropatolojik değişikliklerle gelebilir (London ED ve ark., 1983). Ek olarak, hem yaşlanmakta olan/geriyatrik köpekler hem de CCDS tanılı olanlar çeşitli davranışsal bozukluklar göstermektedir. Örneğin, bunlar isimlerine veya aşına oldukları komutlara yanıt veremeyebilir, aşına çevrelerde bile kaybolabilirler veya kafaları karışabilir, artık karşılamayabilirler veya sahiplerine veya ziyaretçilere yanıt vermeyebilirler, azalmış gündüz aktivitesi gösterebilirler, daireler şeklinde yürüyebilirler, sevgiden kaçınabilirler ve mesane veya dışkı kontrolünü kaybedebilirler.

Bu nedenle, özellikle yaşlanmakta olan veya geriyatrik hayvanlarda ve CCDS benzeri semptomlardan çeken hayvanlarda, teknikte bilişsel yetersizliğin tedavisi ve/veya önlenmesine ihtiyaç vardır. Arkadaşlık eden hayvanlar durumunda, genel yaşam kalitesini artırmak, sahibinin tatminini artırmak ve sahibi ile arkadaşlık eden hayvan arasındaki bağları geliştirmek için bu gibi tedaviler faydalı olacaktır.

US 6,835,750 B1 Alzheimer tipi senil demansın veya azalmış nöronal metabolizmadan kaynaklanan ve azalmış bilişsel fonksiyona yol açan diğer durumları tedavi etmek veya bunların meydana gelmesini önlemek için yöntemleri ve bileşimleri tarif etmektedir.

Mevcut buluş, böyle bir bileşimin kullanımının yanı sıra, bu özel türlerin ortalama ömrünün %50'sini geçmiş olan yaşlanmakta olan bir memelide bilişsel fonksiyonun, motor performansın ve serebrovasküler fonksiyonun bir veya daha fazlasını önlemede, azaltmada veya düşüşü geciktirmede uzun süreli düzenli şekilde kullanım için bir gliserol iskeletine esterleştirilmiş, her birisi bağımsız şekilde 5-12 karbona sahip olan, yağ asitlerinden meydana gelen orta zincirli trigliseritler (MCT'ler) ihtiva eden bir bileşimle ilgili olup, burada adı geçen bileşim iki ayı aşan süre boyunca en az günde bir kez kullanılmaktadır ve burada memeli bir köpek veya bir kedidir.

MCT'ler tipik olarak gliserol iskelete esterleştirilmiş, her birisi bağımsız şekilde 5-12 karbona sahip olan, yağ asitlerinden meydana gelmektedir.

Bazı durumlarda, yağ asitlerinin yaklaşık %95'inden daha fazlası 8 karbon uzunluğundadır. Kalan yağ asitleri 6-karbonlu veya 10-karbonlu yağ asitleri olabilir. Belirli tecessümlerde, bileşimler kuru ağırlık temelinde en az yaklaşık %1 ila yaklaşık %30 MCT ihtiva etmektedir. Önceden bahsedilen bileşim, ek olarak kuru ağırlık temelinde yaklaşık %15-50 protein, %5-40 yağ, %5-10 kül bileşimi ihtiva eden ve %5-20 nem içeriğine sahip olan bir besin bileşimi olabilir.

Bileşimler bir köpek veya bir kedi tarafından tüketim için formüle edilmektedir.

Bileşim sağlıklı bir yaşlanmakta olan memeliye uygulamak için formüle edilebilir. Belirli tecessümlerde, memelinin yaşla bağlantılı bilişsel yetersizlik ile ilişkili bir fenotipi bulunabilir. Bu gibi bir fenotip, bu fenotipe sahip olmayan bir kontrol memelisine kıyasla, azalmış hatırlama yeteneğinin, kısa süreli hafıza kaybının, azalmış öğrenme hızının, azalmış öğrenme kapasitesinin, azalmış problem çözme becerilerinin, azalmış dikkat süresinin, azalmış motor performansın, artmış konfüzyonun veya demansın birini veya daha fazlasını içerebilir.

Ayrıca, aşağıdaki adımları ihtiva eden, yaşlanmakta olan bir memelide bilişsel fonksiyonun, motor fonksiyonun, serebrovasküler fonksiyonun veya davranışın en az birisini önlemek, azaltmak veya düşüşü geciktirmek için bir yöntem tarif edilmektedir: (1) bilişsel fonksiyonun, motor fonksiyonun, serebrovasküler fonksiyonun veya davranışın en az birisine sahip olan veya risk taşıyan veya düşüş yaşayan yaşlanmakta olan bir memelinin tespit edilmesi; ve (2) memelide bilişsel fonksiyonun, motor fonksiyonun, serebrovasküler fonksiyonun veya davranışın en az birisini önlemek, azaltmak veya düşüşü geciktirmek için etkili bir miktarda, yukarıda açıklanan şekilde, memeliye uzun süre düzenli şekilde orta zincirli trigliseritleri (MCT'ler) ihtiva eden bir bileşimin uygulanması olup, burada bileşim memelide en az bir keton cisminin dolaşımdaki konsantrasyonunu artırmaktadır. Belirli durumlarda, yöntem ek olarak memelide keton cisminin izlenmesi adımı ihtiva etmektedir. Belirli tecessümlerde, memeli hayvanın kanında β -hidroksibütirat, asetoasetat ve asetonun her birisinin miktarı yükselmiştir.

Bir başka tecessümde, bileşim alanin, dallı zincirli amino asitler, total lipoproteinler, doymamış yağ asitleri veya VLDL'nin bir veya daha fazlasının memeli kanındaki miktarını düşürmek için etkili bir miktarda MCT'ler ihtiva etmektedir. Özel bir tecessümde, alanin, dallı zincirli yağ amino asitler, total lipoproteinler, doymamış yağ asitleri ve VLDL'nin her birisi memeli kanında azaltılmaktadır.

Yine bir başka tecessümde, bileşim glutamin, fenilalanin, HDL veya sitratın bir veya daha fazlasının memelinin kanındaki miktarını artırmak için etkili miktarda MCT'ler ihtiva etmektedir. Özel bir tecessümde, hayvanın kanında glutamin, fenilalanin, HDL ve sitratın her birisinin miktarı yükselmiştir.

Bir başka tecessümde, bileşim beyine kan akışını artırmak için etkili miktarda MCT'ler ihtiva etmektedir. Ek olarak veya alternatif olarak, bileşim kan beyin bariyerinin bütünlüğünü geliştirmek için etkili miktarda MCT'ler ihtiva etmektedir.

Başka tecessümlerde, bileşim kan üre azotunu düşürmek veya protein yıkımını azaltmak için etkili miktarda MCT'ler ihtiva etmektedir. Başka tecessümlerde, bileşim alanin aminotransferaz miktarını veya aktivitesini düşürmek için etkili miktarda MCT'ler ihtiva etmektedir.

Buluşun bu yönüne uygun şekilde, memeliye kullanılan bileşim bir ev hayvanı besini veya diyet takviyesi olabilir. Memeli bir köpek veya bir kedir.

Yukarıda tarif edilen yöntemin kuru ağırlık temelinde yaklaşık %1 ile yaklaşık %30 arasında MCT'leri ihtiva eden bir bileşimin uygulamasını çağrıştırdığı tarif edilmektedir.

Bir tecessümde en az günde bir kez olan bileşim, düzenli şekilde kullanılmaktadır. Bileşim en az yaklaşık iki ay süreyle veya en az yaklaşık üç ay süreyle veya daha uzun süreyle, memelinin ömrünün sonuna kadar ulaşan süreyle günlük bir diyet rejiminin parçası olarak kullanılmaktadır.

- 5 Ek olarak, aşağıdaki adımları ihtiva eden yaşlanmakta olan bir hayvanda bilişsel fonksiyonun, motor fonksiyonun, serebrovasküler fonksiyonun veya davranışın en az birisini önlemek, azaltmak veya düşüşü geciktirmek için bir yöntem tarif edilmektedir.: (1) yaşla bağlantılı bilişsel yetersizlik hastalığı bulunmayan yaşlanmakta olan bir memelinin tespit edilmesi; ve (2) memelide bilişsel fonksiyonun, motor fonksiyonun, serebrovasküler
- 10 fonksiyonun veya davranışın en az birisini önlemek, azaltmak veya düşüşü geciktirmek için yeterli miktarda, yukarıda tarif edilen şekilde, orta zincirli trigliseritleri (MCT'ler) ihtiva eden bir bileşimin uzun süre düzenli şekilde memeliye uygulanması, (3) uygulama adımı süresince en azından periyodik olarak memelide en az bir keton cisminin konsantrasyonunun ve en az bir bilişsel fonksiyonun, motor fonksiyonun, serebrovasküler
- 15 fonksiyonun veya davranışın ölçülmesi; (4) uygulanan bileşimi almayan bir kontrol hayvanıninkine göre en az bir keton cismi konsantrasyonunun ve bilişsel fonksiyonun, motor fonksiyonun, serebrovasküler fonksiyonun veya davranışın ölçümü; ve (5) bilişsel fonksiyonun, motor fonksiyonun, serebrovasküler fonksiyonun veya davranışın ölçümüyle keton cismi konsantrasyonunun korele edilmesi, böylelikle bileşimin uygulanmasının bir
- 20 sonucu olarak bilişsel fonksiyonun, motor fonksiyonun, serebrovasküler fonksiyonun veya davranışın en az birisini önlemenin, azaltmanın veya düşüşü geciktirmenin belirlenmesi.

Belirli tecessümlerde, memelinin kanında β -hidroksibütirat, asetoasetat ve asetonun her birisinin miktarı yükselmiştir.

- 25 Bir başka tecessümde, bileşim alanin, dallı zincirli amino asitler, total lipoproteinler, doymamış yağ asitleri veya VLDL'nin bir veya daha fazlasının memelinin kanındaki miktarını azaltmak için etkili miktarda MCT'ler ihtiva etmektedir. Özel bir tecessümde, alanin, dallı zincirli amino asitler, total lipoproteinler, doymamış yağ asitleri ve VLDL'nin her birisi memeli kanında düşürülmektedir.

- 30 Yine bir başka tecessümde, bileşim glutamin, fenilalanin, HDL veya sitratın bir veya daha fazlasının memelinin kanındaki miktarını yükseltmek için etkili miktarda MCT'ler ihtiva etmektedir. Özel tecessümlerde, hayvanın kanında glutamin, fenilalanin, HDL ve sitratın her birisinin miktarı yükselmiştir.

Bir başka tecessümde, bileşim beyne kan akışını artırmak için etkili miktarda MCT'ler

ihativa etmektedir. Ek olarak veya alternatif olarak, bileşim kan beyin bariyerinin bütünlüğünü geliştirmek için etkili miktarda MCT'ler ihtiva etmektedir.

Bir başka tecessümde, bileşim kan üre azotunu düşürmek veya protein yıkımını azaltmak için etkili miktarda MCT'ler ihtiva etmektedir. Başka tecessümlerde, bileşim alanin aminotransferaz miktarını veya aktivitesini düşürmek için etkili miktarda MCT'ler ihtiva etmektedir.

Memeliye kullanılan bileşimler bir ev hayvanı besini veya diyet takviyesi olabilir. Memeli bir köpek veya kedidir.

Bileşimin arkadaşlık eden hayvanın sosyal davranışlarını geliştirmek için etkili miktarda MCT'ler ihtiva ettiği tarif edilmektedir.

Yukarıda tarif edilen yöntemin kuru ağırlık temelinde yaklaşık %1 ile yaklaşık %30 arasında MCT'ler ihtiva eden bir bileşimin uygulamasını çağrıştırdığı tarif edilmektedir. Bir tecessümde en az günde bir kez olan bileşim düzenli şekilde uygulanır. Bileşim en az iki ayda bir veya en az üç ayda bir veya daha uzun süreyle, memelinin yaşamı süresince uzun süreye kadar bir günlük diyet rejiminin parçası olarak uygulanmaktadır.

Ek olarak, aşağıdaki adımları ihtiva eden, bir popülasyonda veya sağlıklı yaşlanan memelilerde bilişsel fonksiyonun, motor fonksiyonun, serebrovasküler fonksiyonun veya davranışın en az birisini önlemek, azaltmak veya düşüşü geciktirmek için bir yöntem tarif edilmektedir: (1) yaşla bağlantılı bilişsel yetersizliği bulunmayan sağlıklı yaşlanan memelilerin bir popülasyonunun tespit edilmesi; (2) popülasyonun en az bir kontrol grubu ve bir veya daha fazla test grubuna ayrılması (3) bireysel bir memelinin kanındaki Keton cisimlerini yükseltmek ve yükselmiş seviyeleri sürdürmek için etkili miktarda, yukarıda tarif edilen şekilde, orta zincirli trigliseritleri (MCT'ler) ihtiva eden bir bileşimi temin etmek için en az bir diyet bazlı temin sisteminin formül edilmesi olup, burada uzun süreli düzenli şekilde, her bir test grubu MCT'leri ihtiva eden bir bileşimi temin eden bir formülasyon almaktadır ve kontrol grubu MCT'leri ihtiva eden herhangi bileşim almamaktadır; (4) kontrol ve test gruplarında bilişsel fonksiyonun, motor fonksiyonun, serebrovasküler fonksiyonun veya davranışın en az birisinin karşılaştırılması; (5) MCT'leri ihtiva eden bileşimi temin etmek için diyet bazlı temin sistemlerinin hangisinin bilişsel fonksiyonun, motor fonksiyonun, serebrovasküler fonksiyonun veya davranışın en az birisini önlemede, azaltmada veya düşüşü geciktirmede etkili olduğunun belirlenmesi, ve (6) yaşlanmakta olan memelilerin bir popülasyonuna adım (e)'de belirlenen diyet bazlı temin sisteminin uygulanması, bu şekilde bilişsel fonksiyonun, motor fonksiyonun, serebrovasküler

fonksiyonun veya davranışın en az birisinin önlenmesi, azaltılması veya düşüşün geciktirilmesi. Burada daha ayrıntılı şekilde tarif edildiği gibi, uzun süreli düzenli şekil en az bir haftadan bir yıla veya daha uzun süreye kadar genişleyebilir. Memelinin kanında β -hidroksibütirat, asetoasetat ve asetonun her birisinin miktarının yükselmiş olduğu tarif edilmektedir.

Bir başka tecessümde, bileşim alanin, dallı zincirli amino asitler, total lipoproteinler, doymamış yağ asitleri veya VLDL'nin bir veya daha fazlasının memelinin kanındaki miktarını düşürmek için etkili miktarda MCT'ler ihtiva etmektedir. Özel bir tecessümde, memeli kanında alanin, dallı zincirli amino asitler, total lipoproteinler, doymamış yağ asitleri ve VLDL'nin her birisi düşürülmektedir.

Yine bir başka tecessümde, bileşim glutamin, fenilalanin, HDL veya sitratın bir veya daha fazlasının memeli kanındaki miktarını yükseltmek için yeterli miktarda MCT'ler ihtiva etmektedir. Özel tecessümlerde, memeli kanında glutamin, fenilalanin, HDL ve sitratın her birisinin miktarı yükselmiştir.

Başka tecessümlerde, bileşim beyne kan akışını artırmak için etkili miktarda MCT'ler ihtiva etmektedir. Ek olarak veya alternatif olarak, bileşim kan beyin bariyerinin bütünlüğünü geliştirmek için etkili miktarda MCT'ler ihtiva etmektedir.

Bir başka tecessümde, bileşim kan üre azotunu düşürmek veya protein yıkımını azaltmak için etkili miktarda MCT'ler ihtiva etmektedir. Başka tecessümlerde, bileşim alanin aminotransferaz miktarını veya aktivitesini düşürmek için etkili miktarda MCT'ler ihtiva etmektedir.

Buluşun bu yönüne uygun şekilde, memeliye kullanılan bileşim bir ev hayvanı besini veya diyet takviyesidir. Memeli bir köpek veya kedidir.

Yukarıda tarif edilen yöntemin kuru ağırlık temelinde yaklaşık %1 ile yaklaşık %30 arasında MCT'leri ihtiva eden bir bileşimin uygulamasını çağrıştırdığı tarif edilmektedir. Bileşim, en az günde bir kez olan düzenli şekilde kullanılmaktadır. Bileşim en az iki ayda bir veya en az üç ayda bir en az yaklaşık bir yıl daha uzun süreye kadar, memeli yaşamı boyunca süreye genişleyen süreyle, günde bir kez diyet rejiminin parçası olarak kullanılmaktadır.

Buluşun diğer özellikleri ve avantajları aşağıda yer alan çizimlere, ayrıntılı açıklamalara ve örneklerle referans yoluyla bariz hale gelecektir.

Şekil 1. Zaman Boyunca Ortalama Dolaşımdaki BHB Konsantrasyonu. Çalışma süresince zaman noktalarında kan BHB konsantrasyonlarının ($\mu\text{mol/litre}$) bir grafiği. Semboller aşağıdaki tedavi gruplarını temsil etmektedir: koyu daireler = kontrol grubu (0 g

MCT/kg vücut ağırlığı/gün); açık daireler = 1 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün; üçgenler = 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün. Eş harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları belirtmektedir.

Şekil 2. Diyetle Sağlanan MCT'nin Bir Fonksiyonu Olarak Alanin Aminotransferaz Enzimi. Alanin aminotransferaz ("ALT") enzim aktivitesinin (U/L) grafiği, aktivitenin sağlanan MCT dozuyla değiştiğini göstermektedir. Her bir çubuk diyet rejimi (0, 1 veya 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün) ile sağlanan MCT'lerin spesifik dozajlarını alan bir çalışma grubunu temsil etmektedir. ALT aktivitesi, MCT'leri almayan (0 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün) kontrol grubunda en yüksek olma eğilimindedir.

Şekil 3. Çalışmanın Seyri Boyunca Kanda Total Protein Konsantrasyonu. Şekil, diyet gruplarının her birisi için zaman boyunca numunelerdeki total protein miktarındaki (g/L) değişiklikleri göstermektedir. Semboller aşağıdaki tedavi gruplarını temsil etmektedir: koyu daireler = kontrol grubu (0 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün); açık daireler = 1 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün; üçgenler = 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün. 0 g/kg/güne kıyasla total protein 1 ve 2 g/kg/gün gruplarında daha düşüktü. Bu farklılıklar özellikle çalışma sonunda barizdi.

Şekil 4. Zaman Boyunca Kan Üre Azotu Konsantrasyonları. Kan Üre Azotu (BUN) konsantrasyonları 2 g/kg/gün tedavi grubunda en düşük olma eğilimindeydi. Semboller aşağıdaki tedavi gruplarını temsil etmektedir: koyu daireler = kontrol grubu (0 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün); açık daireler = 1 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün; üçgenler = 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün.

Şekil 5. Kolesterol Seviyeleri. Kolesterol konsantrasyonları başlangıçta MCT'ler almakta olan gruplarda kontrol grubundan daha düşüktü, bununla birlikte 99'uncu çalışma gününe kadar, tedavi gruplarının kolesterolü arttı ve kontrol grubunun seviyelerinden daha yüksekti. Semboller aşağıdaki tedavi gruplarını temsil etmektedir: koyu daireler = kontrol grubu (0 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün); açık daireler = 1 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün; üçgenler = 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün.

Şekil 6. Total Lökomotor Aktiviteyle Yansıtılan Şekilde Diyetteki MCT'nin Davranışsal Aktivite Üzerine Etkisi. 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün almakta olan hayvanlarda, kontrol grubundan ve daha düşük doz MCT almakta olan gruba göre, hem merak hem de insan aktivitesi davranışsal testleri üzerine istatistiksel olarak daha büyük total lökomotor aktivite (TLA) vardı.

Şekil 7. İnsan Etkileşim Testi Sırasında Diyetteki MCT'nin Total Lökomotor Aktivite Üzerine Etkisi. Semboller aşağıdaki tedavi gruplarını temsil etmektedir: koyu daireler = kontrol grubu (0 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün); açık daireler = 1 g MCT/kg vücut

ağırlığı/gün; üçgenler = 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün. Kontrol ve daha düşük doz (1 g/kg/gün) grupları total lökomotor aktivitede çok az değişim göstermekle birlikte, 2 g/kg/gün grubu başlangıçtan tedavi fazına kadar total lökomotor aktivitede bir azalma gösterdi.

- 5 **Şekil 8. Diyetteki MCT'nin Merak Testinin Sonuçları Üzerine Etkisi.** Kontrol grubu inaktivitede büyük artış göstermekle birlikte, 2 ve 1 g/kg/gün MCT almakta olan gruplarda başlangıç ile tedavi arasında inaktivitede sırasıyla çok daha küçük şiddette artış ve bir azalma vardı. Semboller aşağıdaki tedavi gruplarını temsil etmektedir: koyu daireler = kontrol grubu (0 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün); açık daireler = 1 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün; üçgenler = 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün.
- 10

- Şekil 9. Diyetteki MCT'nin İnsan Etkileşim Testinin Sonuçları Üzerine Etkisi.** Her bir çubuk diyet rejimi ile sağlanan MCT'lerin spesifik bir dozunu (0, 1 veya 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün) almakta olan bir çalışma grubunu temsil etmektedir. 2 g/kg/gün grubunda diğer gruplardan daha az inaktivite vardı. Eş harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların göstergesidir.
- 15

- Şekil 10. Diyetteki MCT'nin Bir Sonucu Olarak Merak Testi Konusunda İnaktivite Seviyelerindeki Değişim.** 1 g/kg/gün grubundaki hayvanlar kullanılan merak testinde inaktivitede (msn cinsinden) bir azalma göstermekle birlikte, kalan gruplar bir artış (kontrol grubu) gösterdi veya hiçbir önemli değişim göstermedi (2 g/kg/gün). Çalışmada bu testte 0 g/kg/gün grubu inaktivitede en büyük artışı gösterdi. Her bir çubuk diyet rejimi ile sağlanan MCT'lerin spesifik bir dozunu (0, 1 veya 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün) almakta olan bir çalışma grubunu temsil etmektedir. Eş harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların göstergesidir.
- 20

- Şekil 11. Diyetteki MCT'nin Merakta Geri Çekilme Sıklığı Üzerine Etkisi.** 2 g/kg/gün grubu geri çekilme sıklığında büyük azalma göstermekle birlikte, kalan gruplar çok az değişiklik gösterdi. Başlangıçta, (a) harfiyle belirtildiği gibi, 2 g/kg/gün grubu kontrolden anlamlı şekilde farklıydı, fakat 1 g/kg/gün grubuyla ilgili farklılıklar yalnızca marjinal şekilde anlamlıydı. Semboller aşağıdaki tedavi gruplarını temsil etmektedir: koyu daireler = kontrol grubu (0 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün); açık daireler = 1 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün; üçgenler = 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün.
- 25
- 30

Şekil 12. Merak Geri Çekilme Sıklığında Değişim. 2 g/kg/gün MCT'ler almakta olan hayvanlar çalışmada merak amaçları açısından geri çekilme sıklığında büyük bir azalma gösterdi. Belirtildiği gibi, her bir çubuk diyet rejimi ile sağlanan MCT'lerin farklı dozunu (0,

1 veya 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün) almakta olan bir çalışma grubunu temsil etmektedir. (a) harfi diğer gruplara göre anlamlı farklılıkları belirtmektedir.

Şekil 13. Diyetteki MCT'nin Bir Fonksiyonu Olarak Objeye İdrar Yapma Sıklığı.

Kontrol hayvanları 1 g/kg/gün ve 2 g/kg/gün MCT'ler almakta olan gruptaki hayvanlardan anlamlı şekilde objeler üzerine daha sık idrar yaptı. Belirtildiği gibi, her bir çubuk diyet rejimi ile sağlanan MCT'lerin spesifik bir dozunu (0, 1 veya 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün) almakta olan bir çalışma grubunu temsil etmektedir. (a) harfi grubun kalan gruplardan anlamlı şekilde farklı olduğunu belirtmektedir.

Şekil 14. Diyet MCT'nin Bir Fonksiyonu Olarak Merak Uyandıran Objeleri

Kaldırma Sıklığı. 1 g/kg/gün grubundaki hayvanlar objeleri kalan gruplardaki hayvanlardan daha sık olarak topladı. Her bir çubuk diyet rejimi ile sağlanan MCT'lerin spesifik dozunu (0, 1 veya 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün) almakta olan bir çalışma grubunu temsil etmektedir.

Şekil 15. Diyetteki MCT'nin Kişi Temas Süresi Üzerine Etkisi. 1 g/kg/gün MCT almakta

olan hayvanlar tedavi fazı süresince kişi temas süresinde bir artış gösterme eğilimindeydi. Kontrol grubu hayvanları kişi temas süresinde bir azalma gösterme eğilimindeydi. Semboller aşağıdaki tedavi gruplarını temsil etmektedir: koyu daireler = kontrol grubu (0 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün); açık daireler = 1 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün; üçgenler = 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün.

Şekil 16. Diyetteki MCT'nin Bir Fonksiyonu Olarak Kişi Temas Süresinde Değişim.

MCT'ler almakta olan hayvanlar kişi temas süresinde (msn cinsinden) bir artış gösterme eğiliminde olmakla birlikte, kontrol hayvanları bir azalma gösterdi. Belirtildiği gibi, her bir çubuk diyet rejimi ile sağlanan MCT'lerin spesifik dozunu (0, 1 veya 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün) almakta olan bir çalışma grubunu temsil etmektedir. Eş harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları belirtmektedir.

Şekil 17. Diyet MCT'nin Bir Fonksiyonu Olarak İnsana Yakın Olma Sıklığı. Kontrol

hayvanları tedavi gruplarının herhangisinden daha sık şekilde insana yakın olma eğilimindeydi. Her bir çubuk diyet rejimi ile sağlanan MCT'lerin spesifik dozunu (0, 1 veya 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün) almakta olan bir çalışma grubunu temsil etmektedir.

Şekil 18. Diyet MCT'nin Bir Fonksiyonu Olarak İnsana Yakın Olma Süresi. Kontrol

grubu tedavi gruplarının herhangisinden daha uzun süre insana yakındı. Belirtildiği gibi, her bir çubuk diyet rejimi ile sağlanan MCT'lerin spesifik dozunu (0, 1 veya 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün) almakta olan bir çalışma grubunu temsil etmektedir. (a) harfi kontrol grubunun

kalan gruplardan anlamlı şekilde daha büyük olduğunu belirtmektedir.

Şekil 19. Diyetle MCT'nin Gündüz ve Gece Aktivitesi Üzerine Etkisi. 2 g/kg/gün MCT almakta olan hayvanların grubu gün boyunca kalan gruplardan daha aktif olma eğilimindeydi - daha yüksek MCT dozu geceleyin aktiviteyi artırmaksızın gündüz aktivite seviyelerini artırdı. Semboller aşağıdaki tedavi gruplarını temsil etmektedir: koyu daireler = kontrol grubu (0 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün); açık daireler = 1 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün; üçgenler = 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün.

Şekil 20. Diyetle MCT'nin Pozisyona Göre Eşleşmemiş Gecikme Konusunda Kriterle-Karşı-Hataların Sayısı Üzerine Etkisi. 2 g/kg/gün MCT almakta olan hayvanların grubu DNMP'yi öğrenirken kontrol grubundan (0 g/kg/gün) veya daha düşük doz (1 g/kg/gün) MCT almakta olan gruptan daha az hata yapma eğilimindeydi. Belirtildiği gibi, her bir çubuk diyet rejimi ile sağlanan MCT'lerin spesifik dozunu (0, 1 veya 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün) almakta olan bir çalışma grubunu temsil etmektedir. "NR'ler" belirtmektedir.

Şekil 21. Diyetle MCT'nin Pozisyona Göre Gecikmiş Eşleşmeme Konusunda Kriterle-Karşı-Seansların Sayısı Üzerine Etkisi. 2 g/kg/gün almakta olan hayvanlar grubu DNMP'yi öğrenmek için daha az seansa gereksinim duyma eğilimindeydi. Eş harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları belirtmektedir. Belirtildiği gibi, her bir çubuk diyet rejimi ile sağlanan MCT'lerin spesifik dozunu (0, 1 veya 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün) almakta olan bir çalışma grubunu temsil etmektedir.

Şekil 22. Diyetle MCT'nin Maksimal Hafıza Skorları Üzerine Etkisi. Farklılıklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasına rağmen, diyetle MCT almakta olan gruplardaki hayvanlarda kontrol hayvanlarından daha büyük maksimal hafıza skorları bulunuyordu. Belirtildiği gibi, her bir çubuk diyet rejimi ile sağlanan MCT'lerin spesifik dozunu (0, 1 veya 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün) almakta olan bir çalışma grubunu temsil etmektedir.

Şekil 23. Diyetle MCT'nin Gariplik Ayrımı Konusunda Kriterle-Karşı-Hataların Sayısı Üzerine Etkisi. Farklılıklar istatistiksel anlamlılığı başarmamasına rağmen, 2 g/kg/gün MCT almakta olan hayvanlar iki gariplik testinin her birisini öğrenmede daha az hata yaptı. Her bir çubuk diyet rejimi ile sağlanan MCT'lerin spesifik dozunu (0, 1 veya 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün) almakta olan bir çalışma grubunu temsil etmektedir.

Şekil 24. Diyetle MCT'nin Gariplik Ayrımı Konusunda Kriterle-Karşı-Seansların Sayısı Üzerine Etkisi. 2 g/kg/gün MCT'ler almakta olan hayvanlar iki gariplik testinin her birisini öğrenmede daha az seansa gereksinim duydu. Her bir çubuk diyet rejimi ile sağlanan

MCT'lerin spesifik dozunu (0, 1 veya 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün) almakta olan bir çalışma grubunu temsil etmektedir. Farklılıklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Şekil 25. Diyetteki MCT'nin Motor Görev Kazanımı ve Performansı Üzerine Etkisi.

2 g/kg/gün MCT'ler almakta olan hayvanlar motor görev kazanım testinde besini daha uzak mesafelerden geri alabiliyordu. Her bir çubuk diyet rejimi ile sağlanan MCT'lerin spesifik dozunu (0, 1 veya 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün) almakta olan bir çalışma grubunu temsil etmektedir. Eş harfler (a) istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları belirtmektedir.

Şekil 26. Diyetteki MCT'nin Bir Fonksiyonu Olarak Kan Hacmi İndeksi.

2 g/kg/gün MCT almakta olan gruptaki hayvanlarda diğer gruplardan daha küçük Kan Hacmi (BV) indeksleri bulunuyordu. Belirtildiği gibi, her bir çubuk diyet rejimi ile sağlanan MCT'lerin spesifik dozunu (0, 1 veya 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün) almakta olan bir çalışma grubunu temsil etmektedir. Eş harfler marjinal şekilde anlamlı farklılıkları belirtmektedir.

Şekil 27. Diyetteki MCT'nin Bir Fonksiyonu Olarak Beyin Kan Kaçağı İndeksi.

2 g/kg/gün MCT almakta olan gruptaki hayvanlarda hiç MCT almayan veya daha düşük MCT almakta olan gruplardan daha az beyin kan kaçağı bulunuyordu. Belirtildiği gibi, her bir çubuk diyet rejimi ile sağlanan MCT'lerin spesifik dozunu (0, 1 veya 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün) almakta olan bir çalışma grubunu temsil etmektedir. Eş harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları belirtmektedir.

Şekil 28. Diyetteki MCT'nin Bir Fonksiyonu Olarak Kan Beyin Bariyeri İndeksi.

2 g/kg/gün MCT almakta olan gruptaki hayvanlar kalan gruplardan daha az kan beyin bariyeri (BBB) kaçağına sahip olma eğilimindeydi. Belirtildiği gibi, her bir çubuk diyet rejimi ile sağlanan MCT'lerin spesifik dozunu (0, 1 veya 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün) almakta olan bir çalışma grubunu temsil etmektedir.

Şekil 29. Diyetteki MCT'nin Bir Fonksiyonu Olarak Bölgesel Serebral Hacim İndeksi.

2 g/kg/gün MCT almakta olan gruptaki hayvanlar kontrol ve 1 g/kg/gün gruplarından daha fazla bölgesel serebral kan hacmine (rCBV) sahip olma eğilimindeydi. Belirtildiği gibi, her bir çubuk diyet rejimi ile sağlanan MCT'lerin spesifik dozunu (0, 1 veya 2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün) almakta olan bir çalışma grubunu temsil etmektedir. Eş harfler istatistiksel eğilimlerin göstergesidir.

Şekil 30. Tüm Tedavi Grupları İçin Temel Bileşen Analizi.

Örnek 6'da tarif edilen metabolomik NMR analizine dayanan Temel Bileşen Analizi (PCA). Temel bileşenler olarak X-ekseni ve Y-ekseni belirtilmektedir. Veriler O-PLS-DA kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi ve kümelendi.

Şekil 31. Kontrole Karşı Diyetle 2 g/kg/gün MCT için Temel Bileşen Analizi. Netlik açısından ihmal edilen düşük doz (1 g/kg/gün) verileri ile Şekil 30’da gösterilen PCA analizi. Veriler O-PLS-DA kullanarak istatistiksel olarak analiz edildi ve kümelendi.

Şekil 32. Kontrole Karşı Diyetle 2 g/kg/gün MCT için İlave PCA. O-PLS-DA kullanarak 5 edinilen metabolomik verilerin analizini ve kümelendiğini gösteren ilave örnek.

Şekil 33. T-Labirent görevi için Yetişkinlere karşı Yaşça Büyük Kediler Tarafından Yapılan Hatalar. Grafikteki "Yaşça Büyük Kediler" Tablo 7.1’deki "Yaşlı" ve "Yaşça Büyük" kediler için birleştirilmiş sonuçlardır.

İnsanlarda MCT’lerin terapötik aktivitesi karaciğerde keton cisimlerine 10 dönüşümlerine yorumlanmıştır. Keton cisimleri Alzheimer hastalığından çeken hastaların nöron hücrelerindeki enerji eksikliğini takviye etmek için bir alternatif enerji kaynağı sağlayabilir. Mevcut buluşa uygun şekilde, MCT’lerin uzun süre diyetle takviyesinin herhangi bilinen hastalıktan çekmeyen yaşlanmakta olan hayvanlarda bilişsel fonksiyonu geliştirdiği ve pozitif davranış değişiklikleriyle sonuçlandığı keşfedilmiştir. Buna göre, bu 15 buluşun çeşitli yönleri, yaşlanmakta olan hayvanlarda aşağıdakilerden en az birisini geliştirmek için, düzenli diyetin parçası olarak kullanılan, orta zincirli trigliseritlerden yararlanan bileşimlere yöneltilmektedir: bilişsel fonksiyon, motor performans, serebrovasküler fonksiyon.

Tanımlar:

20 Spesifikasyon ve istemler içerisinde mevcut buluşun yöntemleri ve diğer yönleriyle ilgili çeşitli terimler kullanılmaktadır. Bu gibi terimler aksi belirtilmedikçe teknolojiye alışılmış anlamlarında verilecektir. Diğer spesifik olarak tarif edilen terimler burada sağlanan tarifle tutarlı şekilde yorumlanacaktır.

Aşağıdaki kısaltmalar spesifikasyon ve örnekler içerisinde bulunabilir:

- 25 AD, Alzheimer Hastalığı;
ALT, Alanin aminotransferaz;
ANCOVA, kovaryans analizi;
ANOVA, varyans analizi;
AVG, ortalama;
30 BBB, kan beyin bariyeri;
BBBI, kan beyin bariyeri indeksi;
BHB, beta-hidroksibütirat;

BLI, kan kaçağı indeksi;

BVI, kan hacmi indeksi;

BUN, kan üre azotu;

BW, vücut ağırlığı;

5 CCDS, Köpek Bilişsel Disfonksiyon Sendromu;

DNMP, pozisyona göre gecikmiş eşlenmeme;

F, dişi;

HDL, yüksek-dansiteli lipoproteinler;

M, erkek;

10 MCT, orta zincirli trigliseritler;

MRI, manyetik rezonans görüntülemesi;

rCBVI, bölgesel serebral kan hacmi indeksi;

SEM, ortalamanın standart hatası; ve

VLDL, çok düşük-dansiteli lipoproteinler;

15 "Orta zincirli trigliseritler" veya "MCT'ler", her bir yağ asidi molekülünün 5-12 karbona sahip olduğu, üç yağ asidi molekülüne esterle bağlanmış herhangi gliserol molekülünü kastetmektedir.

Bu buluşun yapılandırılmış lipidleri direkt esterleştirme, tekrar düzenleme, fraksiyonasyon, transesterifikasyon veya benzeri gibi teknolojiye bilinen herhangi proses
20 yoluyla hazırlanabilir. Örneğin, lipidler hindistan cevizi yağı gibi bir bitkisel yağın tekrar düzenlenmesi yoluyla hazırlanabilir. Zincir uzunluğunun uzunluk ve dağılımı kaynak yağa bağlı olarak değişebilir. Örneğin, %1-10 C6, %30-60 C8, %30-60 C10, %1-10 C10 içeren MCT'ler sıklıkla palmye ve hindistan cevizi yağlarından türetilmektedir. Yağ asitlerinde %95'ten daha fazla C8 içeren MCT'ler oktanoik asitin gliserine yarı-sentetik
25 esterleşmesi yoluyla yapılabilir. Ayrıca, burada faydalı olanlar yaklaşık %50 C8 ve/veya yaklaşık %50 C10 bulunan MCT'leri ihtiva eden karışımlardır. Önceki MCT bileşimleri için ticari kaynaklar mevcuttur ve tekniğinde uzman kişiler tarafından bilinmektedir. Bu gibi MCT'ler benzer şekilde davranmaktadır ve burada kullanılan şekilde MCT terimi içerisinde kapsanmaktadır.

30 "Seçici (selektif) miktar", bir bileşiğin, materyalin veya bileşimin özel bir biyolojik sonucu başarmak için etkili olan, burada açıklanan şekildeki bir miktarını kastetmektedir.

Bu gibi sonuçlar aşağıdakilerden en az birisini içermektedir, fakat bunlarla sınırlı değildir: özellikle yaşlanmakta olan veya geriyatrik hayvanlarda bilişsel fonksiyonun artırılması, karaciğer fonksiyonunun geliştirilmesi, gündüz aktivitesinin artırılması, öğrenmenin artırılması, dikkatin artırılması, sosyal davranışın artırılması, motor performansın artırılması ve/veya serebrovasküler fonksiyonun artırılması. "etkili miktar", yukarıdaki niteliklerdeki düşüşü, örneğin bilişsel fonksiyon veya performans, öğrenme hızı veya yeteneği, problem çözme becerisi, dikkat süresi ve bir görev veya problem üzerine odaklanma yeteneği, motor fonksiyon veya performans, sosyal davranış ve benzerindeki düşüşü azaltmak, önlemek veya geciktirmek için uygun bir miktarı kastetmektedir. Bir birey veya popülasyonda böyle bir düşüşün tercihen önlenmesi, azaltılması veya geciktirilmesi bir kohorta göre olmaktadır - örneğin tedaviyi almamış olan bir kontrol hayvanı veya bir kohort popülasyonu. Böylesi etkili aktivite örneğin bir hayvana veya hayvanların bir popülasyonuna mevcut buluşun bileşimleri uygulanarak başarılabilir.

"Bilişsel fonksiyon" terimi, sınırlama olmaksızın aşağıdakilerden en az birisini içeren, beynin özel, normal veya uygun fizyolojik aktivitesini kastetmektedir: mental stabilite, hafıza/hatırlama becerileri, problem çözme becerileri, muhakeme becerileri, düşünme becerileri, yargı becerileri, öğrenme kapasitesi, algı, sezgi, dikkat ve farkındalık. "Güçlenmiş bilişsel fonksiyon" veya "gelişmiş bilişsel fonksiyon" sınırlama olmaksızın aşağıdakilerden en az birisini içeren, beynin özel, normal veya uygun fizyolojik aktivitesindeki herhangi gelişmeyi kastetmektedir: teknolojide uygun olan herhangi yollarla ölçülen şekilde, mental stabilite, hafıza/hatırlama becerileri, problem çözme becerileri, muhakeme becerileri, düşünme becerileri, yargı becerileri, öğrenme kapasitesi, algı, sezgi, dikkat ve farkındalık.

"Davranış" burada geniş anlamda kullanılmaktadır ve bir hayvanın verilen bir uyarana veya koşullar setine karşı yanıt veya reaksiyon olarak yaptığı herhangi şeyi kastetmektedir. "Güçlenmiş davranış" veya "gelişmiş davranış" bir hayvanın verilen bir uyarana veya koşullar setine karşı yanıt veya reaksiyon olarak yaptığı herhangi şeydeki gelişmeyi kastetmektedir.

"Motor performans" bir hayvanda hareketi etkileyen veya meydana getiren, dokuların biyolojik aktivitesini kastetmektedir. Bu gibi dokular, sınırlama olmaksızın kasları ve motor nöronları içermektedir. "Güçlenmiş motor performans" ve "gelişmiş motor performans" bir hayvanda hareketi etkileyen veya meydana getiren, dokuların biyolojik aktivitesindeki herhangi gelişmeyi kastetmektedir.

Bir bireyde önceki kategorilerin veya niteliklerin veya fonksiyonların spesifik tiplerinin herhangisindeki (fenotipler) "Düşüş" genel olarak nitelikteki veya fonksiyondaki bir gelişmenin veya güçlenmenin tersidir. (Yukarıda tartışıldığı gibi) bir bileşimde "etkili miktar", topyekun düşüşü önlemek için veya düşüşü büyük ölçüde önlemek (düşüşü "önlemek") için, herhangi zaman seyri boyunca veya herhangi zaman noktasında düşüşün miktarını veya hızını azaltmak (düşüşü "azaltmak") için veya bir düşüşün başlangıcını, miktarını veya ilerlemesini geciktirmek (düşüşü "geciktirmek") için gerek duyulan miktar olabilir. Hastalısız yaşlanmakta olan hayvanlarla çalışırken karşılaştırmalı temelde, "düşüşün" önlenmesi, azaltılması veya geciktirilmesi sıklıkla daha faydalıdır. Önleme, azaltmaya veya geciktirme, tedavi, örneğin ilgili diyeti veya takviyeyi almayan bir kohorta veya kohortlara göre değerlendirilebilir. Zararlı bir nitelik veya durumun veya özel bir fonksiyondaki düşüş hızının önlenmesi, azaltılması veya geciktirilmesi Birey temelinde veya bazı tecessümlerde popülasyon temelinde ölçülebilir ve değerlendirilebilir. Önlemenin, azaltmanın veya geciktirmenin net etkisi, birim zaman başına veya verilen bir zaman noktasında bilişsel, motor veya davranış işlevlerinde daha az azalmaya sahip olmaktır. Diğer deyişle, ideal olarak bir birey için veya bir popülasyonda, bilişsel, motor ve davranış işlevselliğinin mümkün olan en uzun süre boyunca olası en yüksek seviyede sürdürülmesidir. Burada amaçlar için, bir birey bir kontrol bireyi, grup veya popülasyon ile karşılaştırılabilir. Benzer şekilde, bir birey için ölçümleri bir grup veya popülasyon için faydalı olan şekilde normalize etmek için bir popülasyon gerçek bir birey ile karşılaştırılabilir.

Burada kullanılan şekilde "yaşlanmakta olan", özel türleri için hayvanın ortalama ömrünün %50'sini geçmiş olacağı şekilde, ileri yaşta olmak anlamına gelmektedir. Yaşlanmakta olan hayvanlar burada bazen "yaşlanmış" veya "geriyatrik" veya "yaşlı" olarak anılmaktadır. Örneğin, eğer verilen bir köpek cinsinin ortalama ömrü 10 yıl ise, o zaman bu cins içerisindeki 5 yaşından büyük bir köpek geriyatrik kabul edilecektir. Sağlıklı yaşlanan hayvanlar, bilinen hiçbir hastalığı, özellikle sonuçları bozabilen bilişsel yetersizlik veya kayıpla ilgili hastalıkları bulunmayanlardır. Sağlıklı yaşlanmakta olan hayvanları kullanan çalışmalarda, uygun bilişsel, motor veya davranışsal işlevleri bulunan diğer hayvanlar karşılaştırma numuneleri olarak kullanmak için uygun olabilmesine rağmen, kohort hayvanları da tercihen sağlıklı yaşlanan hayvanlardır. Eğer spesifik bir hastalık tanısı veya bilişsel, motor veya davranışsal sınırlılıkları bulunan hayvanlar kullanılırsa, o zaman kohort hayvanları benzer şekilde tanı almış olan veya benzer hastalık göstergesi veya bilişsel, motor veya davranışsal sınırlılık bulunan hayvanları içermelidir.

Mevcut buluşu köpekler ve kedilerle ilgilidir.

"Arkadaşlık eden hayvan" herhangi evcilleştirilmiş hayvandır ve sınırlama olmaksızın kedileri, köpekleri, tavşanları, guinea domuzlarını, yaban gelinciğini, hamsterleri, fareleri, gerbilleri, atları, inekleri, keçileri, koyunları, eşekleri, domuzları ve benzerini içermektedir.

5 Burada kullanılan şekilde, "besin" veya "besin bileşimi" terimi insan dahil olmak üzere bir hayvan tarafından sindirilmesi amaçlanan ve buradaki besinleri sağlayan bir bileşim anlamına gelmektedir. Burada kullanılan şekilde, "insan tüketimi için formüle edilmiş besin ürünü" spesifik olarak insanoğlu tarafından sindirilmesi amaçlanan herhangi bileşimdir. "Ev hayvanı besinleri" ev hayvanları, tercihen arkadaşlık eden hayvanlar 10 tarafından tüketimi amaçlanan bileşimlerdir. "Komple ve beslenme yönünden dengelenmiş ev hayvanı besini", örneğin arkadaşlık eden hayvan beslenmesi alanında kabul edilen otoritelerin önerilerine dayanan, uygun miktarlarda ve oranlarda, besinin hedeflenen alıcısı veya tüketicisi için bilinen tüm gerekli besinleri içerenlerdir. Bu nedenle, bu gibi besinler 15 diyet alımının tek kaynağı olarak işlev görebilme yeteneğindedir. Beslenme yönünden dengelenmiş ev hayvanı besin bileşimleri teknikte yaygın şekilde bilinmektedir ve yaygın şekilde kullanılmaktadır.

Burada kullanılan şekilde, "diyet takviyesi" bir hayvanın normal diyetine ek olarak sindirilmesi amaçlanan bir üründür. Diyet takviyeleri herhangi formda olabilirler - örneğin 20 katı, sıvı, jel, tablet, kapsül, toz ve benzeri. Tercihen bunlar uygun dozaj formlarında sağlanmaktadır. Bazı tecessümlerde bunlar yığın tozlar veya sıvılar gibi yığın tüketici paketleri içerisinde sağlanmaktadır. Diğer tecessümlerde, takviyeler atıştırmalar, ikramlar, takviye çubukları, içecekler ve benzeri gibi diğer besin maddeleri içerisine dahil edilecek yığın miktarlarında sağlanmaktadır.

25 Burada ve aşağıda sağlanan bileşimler genellikle "uzun vadede" tüketim amaçlıdır, bazen burada 'uzun' dönemler için şeklinde anılmaktadır. Burada kullanılan şekilde "uzun süreli" uygulama genellikle iki ayı aşan dönemleri kastetmektedir. İki, üç veya dört aydan daha uzun dönemler tercih edilmektedir. Ayrıca tercih edilenler 5, 6, 7, 8, 9 veya 10 aydan daha uzun süreyi içeren daha uzun dönemlerdir. 11 ayı veya 1 yılı aşan dönemler de tercih 30 edilmektedir. Burada 1, 2, 3 yıl veya daha fazlası boyunca uzayan daha uzun kullanım süreleri de tasarlanmaktadır. Belirli yaşlanmakta olan hayvanlar durumunda, hayvanın düzenli olarak yaşamının kalanı süresince bileşimleri tüketmeye devam edeceği öngörülmektedir. Burada kullanılan şekilde "düzenli olarak" en az günde bir kez tüketimi

ihativa eden rejimleri kastetmektedir. Tekniğinde uzman kişi, başarılı keton cisimlerinin veya spesifik bir keton cisminin kan seviyesinin dozlama sıklığının değerli bir ölçüsü olabileceğini takdir edecektir. Burada açıkça örneklendirilmiş olmasıyla ilgisiz şekilde, ölçülen bileşiğin kan seviyesinin kabul edilebilir aralıklar içerisinde korunmasını sağlayan herhangi sıklık, burada faydalı kabul edilebilir. Tekniğinde uzman kişi dozlama sıklığının tüketilmekte veya uygulanmakta olan bileşimin bir fonksiyonu olacağını ve bazı bileşimlerin ölçülen bileşiğin (örneğin, bir keton cismi) istenilen kan seviyesini sürdürmek için daha fazla veya daha az sıklıkta uygulama gerektirebileceğini takdir edecektir.

Burada kullanılan şekilde, "oral uygulama" veya "oral şekilde uygulama" terimi burada tarif edilen bileşimlerin bir veya daha fazlasını hayvanların sindirdiği veya bir insanın beslenmeye yönlendirildiği veya beslendiği, anlamına gelmektedir. Burada insan bileşimle beslenmeye yönlendirilmekte olup, bu yönlendirme bileşimin kullanımının referans yapılan faydayı, örneğin bilişsel fonksiyonu güçlendirmeyi, karaciğer fonksiyonunu geliştirmeyi, gündüz aktivitesini artırmayı, öğrenmeyi geliştirmeyi, dikkati artırmayı, sosyal davranışı geliştirmeyi, motor performansı geliştirmeyi ve/veya serebrovasküler fonksiyonu artırmayı veya bu gibi önceki fonksiyonlardaki veya niteliklerdeki düşüşü önlemeyi, azaltmayı veya geciktirmeyi sağlayabileceği ve/veya sağlayacağı konusunda talimatların verilmesi ve/veya bilgilendirme yapılması olabilir. Böyle bir yönlendirme sözel yönlendirme (örneğin, bir hekim, veteriner veya diğer sağlık profesyonelinden sözel talimatlar yoluyla veya radyo veya televizyon medyası (örneğin, reklam) veya yazılı yönlendirme (örneğin bir hekim, veteriner veya diğer sağlık profesyonelinden yazılı yönlendirme (örneğin, reçeteler) yoluyla, satış profesyoneli veya organizasyon (örneğin pazarlama broşürleri, kitapçıklar veya diğer açıklayıcı tanıtımlar) yoluyla, yazılı medya (örneğin, internet, elektronik posta veya diğer bilgisayarla bağlantılı medya) ve/veya bileşimle ilişkili ambalaj (örneğin, bileşimi barındıran bir konteyner üzerinde bulunan bir etiket) yoluyla olabilir.

Bileşimler:

Çeşitli yönlerinin birkaçında, buluş bir köpekte veya bir kedide bilişsel fonksiyonun, motor fonksiyonun ve/veya serebrovasküler fonksiyonun düşüşünü önlemek, azaltmak veya geciktirmek için etkili miktarda orta zincirli trigliseritleri (MCT'ler) ihtiva eden bileşimleri sağlamaktadır. Bazı tecessümlerde hayvanlar bilişsel fonksiyondaki, motor fonksiyondaki veya davranış becerilerindeki bazı azalmalara veya eksilmeye uğramaya yatkındır. Diğer tecessümlerde, ilgili hayvanlar burada tarif edilen şekilde yaşlanmakta olan veya geriatrik

hayvanlardır. Tercihen, hayvanlar diğer yönlerden sağlıklıdır. MCT'ler bileşim içerisinde bir bileşen veya katkı şeklinde bulunabilir. Tercih edilen tecessümlerde bileşim en az bir MCT kaynağı ihtiva etmektedir.

5 Bir yönünde, yaşlanmakta olan bir memelide bilişsel fonksiyon, motor performans, serebrovasküler fonksiyon veya davranışın bir veya daha fazlasının geliştirilmesi veya düşüşünün önlenmesi için etkili miktarda, orta zincirli trigliseritleri (MCT'ler) ihtiva eden bileşimler sağlanmaktadır. Yaşlanmakta olan veya geriyatrik memeli yaşam beklentisinin en az yaklaşık %50'sine ulaşmış olacaktır. Bileşimler memelide en az bir keton cisminin dolaşımdaki konsantrasyonunu artırmaktadır. MCT'ler bir gliserol iskelete esterleştirilen, 10 her biri bağımsız şekilde 5-12 karbona sahip olan yağ asitlerinden meydana gelmektedir.

Çeşitli tecessümlerde, bileşimler yaklaşık %95'ten daha büyük C8 yağ asitleri bulunan MCT'ler ihtiva etmektedir. Bir tecessümde kalan yağ asitleri tercihen veya hatta tamamen C6 veya C10 yağ asitleridir. Memeli bir köpek veya kedidir.

Bir tecessümde, memeli burada yukarıda tarif edilen şekilde, sağlıklı yaşlanmakta olan 15 bir memelidir. Bu gibi tecessümlerde, tekniğinde uzman bir kişi tarafından belirlenen şekilde, hayvanda bilişsel yetersizliğin bariz belirtilerinin veya önemli semptomlarının veya göstergelerinin bulunduğu bilinmeyecektir. Hayvan diğer sağlık sorunlarına sahip olabilmesine rağmen, yaşla bağlantılı sağlık konularında bile, bunlar tercihen hayvanın bilişsel, motor veya davranışsal işlevselliğini önemli ölçüde etkilemeyecek şekilde bu 20 özelliktedir. Bu nedenle, tekniğinde uzman kişi yaşlanmakta olan veya geriyatrik bir hayvanı tamamen "sağlıklı" olarak sınıflamanın imkansız olabileceğini takdir edecektir –bununla birlikte, burada sağlanan yöntemleri ve bileşimleri uygulamak için böyle yapmak gerekmez. Diğer tecessümlerde, ister resmi tanı ister bilişsel veya motor yetersizliklerin ister bu gibi yetersizliğin davranışsal göstergelerinin kanıtlayıcı işaretleri veya benzeri yoluyla 25 belirlenmiş olsun, yaşlanmakta olan hayvanın yaşla bağlantılı bilişsel yetersizliği bulunduğu spesifik olarak anlaşılmaktadır. Bir tecessümde, memeli yaşla bağlantılı bilişsel yetersizlikle ilişkili bir fenotipe sahiptir, örneğin hayvanda yaşla ilişkili bilişsel, motor veya davranışsal zorlukların aşağıdaki fenotipik ifadelerinden bir veya daha fazlası bulunmaktadır. Örneğin, fenotipe sahip olmayan bir kontrol memelisine kıyasla, azalmış hatırlama yeteneği, kısa 30 süreli hafıza kaybı, azalmış öğrenme hızı, azalmış öğrenme kapasitesi, azalmış problem çözme becerileri, azalmış dikkat süresi, azalmış motor performans, artmış konfüzyon veya demans.

Bir tecessümde, buluşun bileşimleri ev hayvanı besinleri gibi besin bileşimleridir.

Belirli tecessümlerde, bileşim MCT'lere ek olarak kuru temelde her birisi yaklaşık %15-50 protein, yaklaşık %5-40 yağ, yaklaşık %15-60 karbonhidrat, %5-10 kül bileşimi ihtiva eden ve yaklaşık %5-20 nem bileşimine sahip olan bir besin bileşimidir. Belirli tecessümlerde, besinler komple gerekli diyet gereksinimlerini sağlamayı amaçlamaktadır. Ayrıca sağlananlar, aşağıda tartışıldığı gibi tabletleri, kapsülleri, jelleri, macunlar, emülsiyonlar, kapletler ve benzerini içeren, atıştırma, ev hayvanı yemekleri (örneğin, bisküviler), beslenme çubukları ve besin ürünlerinin veya diyet takviyelerinin diğer formları şeklinde faydalı olan bileşimlerdir. Opsiyonel olarak, besin bileşimleri kuru bir bileşim (örneğin, ev hayvanı besini için öğütülmüş besin), yarı-nemli bileşim, yağ bileşim veya bunların herhangi 10 karışımı olabilir.

Ek olarak tarif edilenler spesifik olarak insan tüketimi için formüle edilmiş besin ürünleri şeklindeki bileşimlerdir. Bunlar diğer insan diyet takviyelerinin yanı sıra insanların gerekli diyet gereksinimlerini sağlama amaçlı besinleri ve besin maddelerini içerecektir. İnsan tüketimi için formüle edilmiş besin ürünlerinin komple ve beslenme yönünden dengelenmiş olduğu tarif edilmekle birlikte, diğerlerinde bunlar iyi dengelenmiş veya 15 formüle edilmiş diyet ile bağlantılı şekilde kullanılacak diyet takviyeleri olarak amaçlanmaktadır.

Bir başka tecessümde, bileşim salça, içme suyu, meşrubat, sıvı konsantre, jel, yoğurt, toz, granül, macun, süspansiyon, çiğneme, lokma, öğütülmüş besin, atıştırma, çerez, pellet, 20 hap, kapsül, tablet veya herhangi diğer temin formu gibi bir besin takviyesidir. Diyet takviyeleri özellikle bir köpek veya bir kedi tarafından tüketim için formüle edilebilir.

Bir tecessümde, diyet takviyesi takviyenin küçük miktarlarda uygulanabileceği veya bir hayvana uygulamadan önce seyretililebileceği şekilde, MCT'lerin görece konsantre dozunu ihtiva edebilir. Bazı tecessümlerde, örneğin dozu ayarlamak için, daha lezzetli hale getirmek için veya daha küçük dozlarda daha sık uygulamaya olanak vermek için, diyet 25 takviyesi veya diğer MCT içeren bileşim hayvana uygulamadan önce su veya benzeriyle karıştırmayı gerektirebilir.

MCT içeren bileşimler soğutulabilir veya dondurulabilir. Gerek duyulan faydalı miktarları sağlamak için MCT'ler bileşimin diğer bileşenleriyle önceden karılabilir, 30 emülsifiye edilebilir, bir ev hayvanı bileşimi, diyet takviyesi veya insan tüketimi için formüle edilmiş besin ürünü büzerine kaplanabilir veya bunu tüketmeden veya bir hayvana sunmadan önce, örneğin bir toz veya bir karışım kullanarak bir bileşime eklenebilir.

Bir tecessümde bileşimler, bileşimin uygulanmış olduğu bir köpek veya bir kedinin

bilişsel fonksiyonunu güçlendirmek için etkili miktarda MCT'ler ihtiva edebilirler. Daha az veya daha büyük yüzde sağlanabilmesine rağmen, ev hayvanı besinleri için bileşimin yüzdesi olarak MCT'lerin miktarı kuru madde temelinde bileşimin yaklaşık %1'i ile yaklaşık %30'u aralığındadır. Çeşitli tecessümlerde, miktar kuru ağırlık temelinde bileşimin

5 yaklaşık olarak %1.0, %1.5, %2.0, %2.5, %3.0, %3.5, %4.0, %4.5, %5.0, %5.5, %6, %6.5, %7, %7.5, %8, %8.5, %9, %9.5, %10, %10.5, %11, %11.5, %12, %12.5, %13, %13.5, %14, %14.5, %15, %15.5, %16, %16.5, %17, %17.5, %18, %18.5, %19, %19.5, %20, %20.5, %21, %21.5, %22, %22.5, %23, %23.5, %24, %24.5, %25.5, %26, %26.5, %27, %27.5, %28, %28.5, %29, %29.5. %30 veya daha fazlasıdır. Diyet takviyeleri, MCT'lerin birkaç kat daha yüksek konsantrasyonlarını içermesi için, tablet, kapsül, sıvı konsantresi veya diğer benzer dozaj formunda uygulamak için uygun olması için veya su içerisinde seyreltme, bir ev hayvanı besini üzerine spreyleme veya yağmurlama ve diğer benzer uygulama biçimleri gibi yollarla uygulama öncesinde seyreltmek için formüle edilebilir. Bir diyet takviyesi için, tek

10 başına MCT'ler hayvana direkt şekilde uygulanabilir veya hayvanın düzenli besinine direkt olarak uygulanabilir. Daha az miktarlar da kullanılabilmesine rağmen, çeşitli tecessümlerdeki diyet takviyesi formülasyonları yaklaşık %30 ile yaklaşık %100 MCT'ler içermektedir.

MCT'lerin kaynakları sentetik veya doğal herhangi uygun kaynağı içermektedir.

20 Doğal MCT kaynaklarının örnekleri hindistan cevizlerini ve hindistan cevizi yağını, palmye çekirdeklerini ve palmye çekirdeği yağları gibi bitkisel kaynakları ve çeşitli türlerin herhangilerinden gelen süt gibi hayvansal kaynakları içermektedir.

Çeşitli tecessümlerde, bileşimler opsiyonel olarak mineraller, vitaminler, tuzlar, baharatlar, renklendiriciler ve koruyucular gibi takviye maddeleri ihtiva etmektedir. Takviye

25 minerallerin sınırlayıcı olmayan örnekleri kalsiyumu, fosforu, potasyumu, sodyumu, demiri, klorürü, boronu, bakırı, çinkoyu, magnezyumu, manganezi, iyotu, selenyum ve benzerini içermektedir. Takviye vitaminlerin sınırlayıcı olmayan örnekleri bunların çeşitli tuzları, esterleri veya diğer türevleri dahil olmak üzere, A vitaminini, B vitaminlerinin herhangiisini, C vitaminini, D vitaminini, E vitaminini ve K vitaminini içermektedir. İlave diyet takviyeleri,

30 örneğin tuzlarının ve türevlerinin yanı sıra herhangi formdaki niasini, pantotenik asiti, inülini, folik asiti, biyotini, amino asitleri ve benzerini de içerebilir. Ek olarak, bileşimler (n-3) ve/veya (n-6) yağ asitleri, araşidonik asit, eikosapentaenoik asit, dokosapentaenoik asit ve dokosaheksaenoik asit gibi faydalı uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerini ve

bunların kombinasyonlarını da ihtiva edebilir.

Burada sağlanan bileşimler opsiyonel olarak genel nörolojik sağlığı teşvik eden veya sürdüren veya bilişsel fonksiyonu daha fazla güçlendiren bir veya daha fazla takviye maddeleri ihtiva etmektedir. Bu gibi maddeler örneğin kolini, fosfatidilserini, alfa-lipoik asiti, CoQ10'u, asetil-L-karnitini ve örneğin *Ginko biloba*, *Bacopa monniera*, *Convolvulus pluricaulis* ve/veya *Leucojum aestivum* gibi bitkilerden gelen bir veya daha fazla bileşeni içeren bitkisel bileşenleri veya ekstreleri içermektedir.

Çeşitli tecessümlerde, burada sağlanan ev hayvanı besin veya diyet takviyesi bileşimleri tercihen kuru ağırlık temelinde yaklaşık %15'ten yaklaşık %50'ye kadar ham protein ihtiva etmektedir. Ham protein materyali ister hayvansal, bitkisel veya diğeri olsun herhangi kaynaktan bir veya daha fazla proteinleri ihtiva etmektedir. Örneğin, soya fasulyesi, pamuk tohumu ve yer fıstığı gibi bitkisel proteinler burada kullanım için uygundur. Kazein, albümin ve domuzu, kuzuyu, atı, kanatlıları, balığı içeren et proteini gibi hayvansal proteinler veya bunların karışımları faydalıdır.

Bileşimler ek olarak kuru ağırlık temelinde yaklaşık %5'ten yaklaşık %40'a kadar yağ ihtiva edebilir. Bileşimler ek olarak bir karbonhidrat kaynağı ihtiva edebilir. Bileşimler tipik olarak kuru ağırlık temelinde yaklaşık %15'ten yaklaşık %60'a kadar karbonhidrat ihtiva etmektedir. Bu gibi karbonhidratların örnekleri pirinç, mısır, sorgum, alfaalfa, arpa, soya fasulyesi, kanola, yulaf, buğday gibi hububatları veya tahılları veya bunların karışımlarını içermektedir. Bileşimler opsiyonel olarak kurutulmuş peyniraltı suyu ve diğer süt ürünleri veya yan ürünleri gibi karbonhidratları ihtiva eden diğer bileşenleri de ihtiva etmektedir.

Belirli tecessümlerde, bileşimler en az bir lif kaynağı da ihtiva etmektedir. Besinlerde veya mamalarda kullanım için uygun olan çeşitli çözünür veya çözünmez liflerin herhangisinden yararlanılabilir ve böylesi teknikte olağan uzman kişiler tarafından bilinecektir. Halen tercih edilen lif kaynakları pancar pulpası (şeker pancarından), arap sakızı, talha reçinesi, psilyum, pirinç kepeği, keçiboynuzu (harnup) reçinesi, turunçgil pulpası, pektin, kısa zincirli oligofruktoza ilave fruktooligosakkarit, mannanoligofruktoz, soya lifi, arabinogalakatan, galaktooligosakkarit, arabinoksilan veya bunların karışımlarını içermektedir. Alternatif olarak, lif kaynağı bir fermente edilebilir lif olabilir. Fermente edilebilir lif arkadaşlık eden bir hayvanın immün sistemine fayda sağlamak için daha önce tarif edilmiştir. Mevcut buluş tarafından bir hayvanın immün sistemine sağlanan faydanın güçlendirilmesine yardımcı olmak için, bağırsak içerisinde probiyotik mikroorganizmaların üremesini artırmak için bir prebiyotik bileşim sağlayan, tekniğinde uzman olan kişilerin

bildiği fermente edilebilir lif veya diğer bileşimler de bileşim içerisine dahil edilebilir. Ek olarak, örneğin *Lactobacillus* veya *Bifidobacterium* türleri gibi probiyotik mikroorganizmalar bileşime eklenebilir.

Bir tecessümde, bileşim komple ve beslenme yönünden dengelenmiş bir ev hayvanı besinidir. Bu kapsamda, ev hayvanı besini formülasyonu ve üretimi konusunda tekniğinde uzman olan kişiler tarafından anlaşılabacağı gibi, ev hayvanı besini ıslak bir besin, kuru bir besin veya ara nem bileşiminde bir besin olabilir. "Islak besin" tipik olarak konserve kutuları veya folyo torbalar içerisinde satılan ve tipik olarak yaklaşık %70 ila yaklaşık %90 aralığında nem bileşimine sahip olan ev hayvanı besinini tarif etmektedir. "Kuru besin" ıslak besine benzeyen, fakat tipik olarak yaklaşık %5 ila yaklaşık %15 aralığında, sınırlı nem bileşimi içeren ve bu nedenle örneğin küçük bisküvi benzeri öğütülmüş ürün şeklinde sunulan ev hayvanı besinini tarif etmektedir. Bileşimler ve diyet takviyeleri özel olarak yetişkin hayvanlar için veya daha yaşlı veya genç hayvanlar için formüle edilebilir, örneğin özel olarak köpek yavruları, kedi yavruları veya "büyükler" için özel olarak uyarlanmış formülasyonlar teknolojiye bilinmektedir ve ticari olarak mevcuttur. Genel olarak, uzmanlaşmış formülasyonlar gelişimin veya yaşın spesifik evrelerindeki hayvanlar için uygun olan enerji ve beslenme gereksinimlerini ihtiva edecektir. Fazla kilolu hayvanlar veya diğer sağlık konuları bulunan hayvanlar için formülasyonlar da teknolojiye bilinmektedir ve burada kullanım için uygundur.

Belirli tecessümlerde, bileşimler komple ve dengelenmiş bir besin sağlamaktadır (örneğin, National Research Council, 1985, Nutritional Requirements for Dogs, National Academy Press, Washington D.C. veya Association of American Feed Control Officials, Official Publication 1996 içerisinde tarif edildiği gibi). Diğer tecessümlerde, bileşimlerin bu gibi besinlerle birlikte kullanılması amaçlanmaktadır. Yani, burada sağlanan belirli tecessümlere göre MCT'leri ihtiva eden bileşimler yüksek kaliteli ticari besinle birlikte kullanılmaktadır. Burada kullanılan şekilde, "yüksek kaliteli ticari besin" örneğin köpekler için yukarıda National Research Council (Ulusal Araştırma Konseyi) önerilerinde ortaya konulan şekilde, anahtar besinlerin %80 veya daha fazlasının sindirilebilirliğini meydana getirmek için üretilen bir diyeti kastetmektedir. Diğer hayvanlar için benzer yüksek besin standartları kullanılacaktır.

Tekniğinde uzman kişi, verilen bir bileşime eklenecek olan MCT'lerin uygun miktarını nasıl belirleyeceğini anlayacaktır. Dikkate alınabilen bu gibi faktörler, bileşimin tipini (örneğin, ev hayvanı besin bileşimi, diyet takviyesi veya insan tüketimi için formüle

edilmiş besin ürünü), farklı hayvanlar tarafından bileşimlerin spesifik tiplerinin ortalama tüketimi, MCT'lerin amaçlanan veya gerek duyulan dozu, hedeflenen alıcı veya tüketici için son ürünün lezzeti ve kabul edilebilirliği, bileşimin hazırlandığı üretim koşulları, satın alan için uygunluk ve ambalaj değerlendirmelerini içermektedir. Tercihen, bileşime eklenecek

5 MCT'lerin konsantrasyonları hayvanın enerji ve besin gereksinimleri temelinde hesaplanmaktadır. İster bir ev hayvanı besin bileşiminin bir formülasyonunun parçası, diyet takviyesi veya insan tüketimi için besin ürün şeklinde olsun, isterse öncekilerin herhangisine ait kaplama veya katkı şeklinde olsun, MCT'ler bileşimin üretimi ve/veya işlenmesi sırasında herhangi zamanda eklenebilir.

10 Tekniğinde uzman kişi, burada sağlanan bileşimlerin teknolojiye bilinen herhangi uygun yöntemlere göre, örneğin Waltham Book of Dog and Cat Nutrition, Ed. ATB Ednoy, Bölümü; A. Rainbird tarafından yazılan, "A Balanced Diet" başlıklı, Pergamon Press Oxford sayfa 57 ila 74'te tarif edilen yöntemlere göre formüle edilebildiğini ve üretilebildiğini takdir edecektir.

15 **Yöntemler: (buluşa göre değildir)**

Bir hayvanda, özellikle geriyatrik bir hayvanda, hayvandaki bilişsel fonksiyon ve davranışı artırmak ve/veya bunlardaki düşüşü önlemek, azaltmak veya geciktirmek için etkili miktarda MCT'ler ihtiva eden bir bileşimin hayvana uygulanmasını ihtiva eden, bilişsel fonksiyon, motor fonksiyon ve davranışın bir veya daha fazlasını geliştirmek

20 ve/veya bunlardaki düşüşü önlemek, azaltmak veya geciktirmek için yöntemler ek olarak tarif edilmektedir.

Böylece, bir memelide bilişsel fonksiyon, motor fonksiyon, serebrovasküler fonksiyon veya davranışın en az birisindeki düşüşü önlemek, azaltmak veya geciktirmek için yöntemler tarif edilmektedir. Tarif edilmektedir ki: memeli yaşlanmakta olan veya

25 geriyatrik bir hayvandır. Yöntemler aşağıdaki adımları ihtiva etmektedir:

- (a) bilişsel fonksiyon, motor fonksiyon, serebrovasküler fonksiyon veya davranışın en az birisinde düşüş veya düşüş riski bulunan yaşlanmakta olan memeli gibi bir memelinin tespit edilmesi; ve
 - (b) memelide bilişsel fonksiyon, motor fonksiyon, serebrovasküler fonksiyon veya
- 30 davranışın en az birisindeki düşüşü önlemek, azaltmak veya geciktirmek için etkili miktarda orta zincirli trigliseritleri (MCT'ler) ihtiva eden bir bileşimin uzun süre düzenli şekilde memeliye uygulanması. Bileşimin memelide en az bir keton cisminin dolaşımdaki konsantrasyonunu artırdığı tarif edilmektedir. Yukarıda sağlanan

bileşimlerle olduğu gibi, burada sağlanan MCT'ler gliserol iskeletine esterleştirilmiş, her biri bağımsız şekilde 5-12 karbona sahip olan yağ asitlerinden meydana gelmektedir.

Yağ asitlerinin yaklaşık %95'ten fazlasının 8 karbon uzunluğunda olduğu tarif edilmektedir. Bazı tecessümlerde kalan yağ asitleri 6-karbonlu veya 10 karbonlu yağ asitleridir. Diğer tecessümlerde, yağ asitlerinin en az veya yaklaşık %30, 40 veya 50'den fazlası C8'dir ve/veya yağ asitlerinin en az veya yaklaşık %30, 40 veya 50'den fazlası C10'dur. Bir tecessümde, yağ asitlerinin yaklaşık %50'si C8 ve yağ asitlerinin yaklaşık %50'si C10'dur.

Yöntemin ek olarak memelide en az bir keton cisminin konsantrasyonunu izleme adımını ihtiva ettiği tarif edilmektedir. Tekniğinde uzman kişi, ortak şekilde veya bireysel olarak keton cisimlerinin kan veya plazma konsantrasyonlarını ölçmek için bilinen yollar bulunduğunu takdir edecektir. Bu gibi yöntemlerin tümü memelide keton konsantrasyonunu izlemede burada kullanım için uygundur.

Uygulanan bileşimin, memelinin kanında, özellikle bileşimi almayan memeliye göre, β -hidroksibütirat, asetoasetat ve asetonun her birisinin miktarı artacak şekilde MCT'ler ihtiva ettiği tarif edilmektedir.

Yöntemin bir uygulama adımı ihtiva ettiği tarif edilmekte olup, burada bileşim alanin, dallı zincirli amino asitler, total lipoproteinler, doymamış yağ asitleri veya VLDL'nin bir veya daha fazlasının memelinin kanındaki miktarını düşürmek için etkili miktarda MCT'ler ihtiva etmektedir veya burada memeli kanındaki alanin, dallı zincirli amino asitler, total lipoproteinler, doymamış yağ asitleri ve VLDL'nin her birisinin miktarı düşürülmüştür.

Uygulanan bileşimin glutamin, fenilalanin, HDL veya sitratın bir veya daha fazlasının memelinin kanındaki miktarını yükseltmek için etkili miktar MCT'ler ihtiva ettiği tarif edilmekle birlikte, yine diğer tecessümlerde, memeli kanında glutamin, fenilalanin, HDL ve sitratın her birisinin miktarı yükselmiştir.

Yöntemlerin bir uygulama adımını ihtiva ettiği tarif edilmekte olup, burada bileşim memelinin kanında glutamin, fenilalanin, HDL ve sitratın her birisinin miktarını yükseltmeye ek olarak, alanin, dallı zincirli amino asitler, total lipoproteinler, doymamış yağ asitleri ve VLDL'nin her birisinin miktarını düşürmek için etkili miktarda MCT'ler ihtiva etmektedir.

Uygulanan bileşimin beyne kan akışını artırmak için veya kan beyin bariyerinin bütünlüğünü geliştirmek için veya her ikisi için etkili miktarda MCT'ler ihtiva ettiği tarif

edilmektedir. Bu gibi gelişmeler zaman içerisinde bir bireyle veya bileşimi almayan kontrole göre ölçülebilir.

Uygulanan bileşimin bir ev hayvanı besini, diyet takviyesi veya insan tüketimi için formüle edilmiş bir besin ürünü olduğu ve pek çok tecessümlerde, memelinin arkadaşlık eden bir hayvan olduğu tarif edilmektedir. Arkadaşlık eden hayvan bir kedi veya köpektir.

Uygulanan bileşim yöntemlerin çeşitli uygulamalarında kuru ağırlık temelinde en az yaklaşık %1 ila yaklaşık %30 MCT'ler ihtiva etmektedir. Uygulama adımının en az günde bir defayı ihtiva eden düzenli şekilde olduğu tarif edilmektedir. Bileşimin en az yaklaşık bir hafta boyunca günlük diyet rejiminin parçası olarak uygulandığı tarif edilmektedir. İki, üç veya hatta dört haftalık bir süre de kullanılmaktadır. Bileşimlerin bir ila üç ay veya dört ay boyunca uygulanması burada örnek olarak verilmektedir. Diğer tecessümlerde, uygulamanın 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 veya hatta 12 ay süreyle uzatılacağı tasarlanmaktadır. Yine daha uzun uygulamalarda, 1, 2, 3 veya daha fazla yıla uzayan dönemlerdeki uygulamalar beklenmektedir. Hayvanın ketoasidoz ve benzeri açısından en azından periyodik olarak izlenmesinin faydalı olabileceği tarif edilmektedir, bununla birlikte, burada sağlanan bileşimlerin veya yöntemlerin uzun süreli uygulama sonrasında bile ketoasidozla sonuçlanacağı yönünde hiçbir kanıt bulunmamaktadır. Bileşimlerin uygulamasının hayvanın yaşamının kalanı süresince sürdürüldüğü tarif edilmektedir (örneğin, burada tarif edildiği gibi, çok yakın zamanda yaşlı veya geriyatrik durumuna ulaşmış bir hayvan için yaşam beklentisinin ikinci yarısı).

Bileşimin minimum en az yaklaşık bir hafta, yaklaşık üç ay veya yaklaşık bir yıl süreyle günlük diyet rejiminin parçası olarak uygulandığı tarif edilmektedir.

Uygulanan bileşimin kan üre azotunu düşürmek veya protein yıkımını azaltmak için yeterli miktarda MCT'ler ihtiva ettiği tarif edilmektedir. Bir başkasında, bileşim alanın aminotransferaz enzim miktarını veya aktivitesini düşürmek için etkili miktarda MCT'ler ihtiva etmektedir.

Tarif edilen yöntemlerin bir uygulama adımını ihtiva ettiği tarif edilmekte olup, burada bileşim arkadaşlık eden bir hayvanın sosyal davranışlarını geliştirmek için etkili miktarda MCT'ler ihtiva etmektedir. Böyle bir geliştirme, kendi türüyle veya bir insan gibi diğer türlerle etkileşimi ihtiva edebilir.

Bileşimin burada örnek olarak verilen şekilde bir ev hayvanı besin bileşimi, diyet takviyesi veya insan tüketimi için formüle edilmiş besin ürünü olduğu tarif edilmektedir, hayvanlar yukarıda tarif edildiği gibi herhangi evcilleştirilmiş veya arkadaşlık eden

hayvanları içerebilir veya buluşun tekniğinde uzman olan kişilerin bildiği önceki bir yöntemi veya bileşimi kapsamamasını açıklanmasıyla sonuçlananlar haricinde insanları içerebilir. Hayvanın bir köpek veya kedi gibi arkadaşlık eden bir hayvan olduğu tarif edilmektedir. Ayrıca hayvanın bir insan olduğu tarif edilmektedir.

5 Bileşimler hayvana çeşitli alternatif uygulama yollarının herhangi biri yoluyla uygulanabilir. Bu gibi yollar, sınırlama olmaksızın, oral, intranazal (burun içi), intravenöz, intramusküler, intragastrik, transpilorik, subkütan, rektal ve benzerini içermektedir. Tercihen, bileşimler oral olarak uygulanmaktadır.

10 Uygulama gerektikçe veya istenildiğinde esasına göre, örneğin ayda bir kez, haftada bir kez, günde bir kez veya günde bir kezden daha fazla olabilir. Benzer şekilde, uygulama gınaşırı, iki haftada veya iki ayda bir, üç günde bir, üç haftada ve üç ayda bir, dört günde bir, dört haftada veya dört ayda bir ve benzeri olabilir. Uygulama günde çoklu kez olabilir. Alışılmış diyet gereksinimlerine takviye olarak kullanıldığı zaman, bileşim direkt olarak hayvana uygulanabilir veya aksi halde günlük mama veya besin ile temas ettirilebilir veya 15 karıştırılabilir. Günlük mama veya besin şeklinde kullanıldığı zaman, uygulama tekniğinde olağan uzmanlığı olan kişiler tarafından iyi bilinecektir.

Uygulama, örneğin hayvanda bir diyet rejiminin parçası olarak, düzenli şekilde de gerçekleştirilebilir. Bir diyet rejimi hayvanda bilişsel fonksiyonu ve davranışı güçlendirmek için etkili miktarda MCT'ler ihtiva eden bir bileşimin hayvan tarafından düzenli 20 sindirilmesine sebep olmayı ihtiva edebilir. Düzenli sindirim günde bir kez veya günde iki, üç, dört veya daha fazla kez, günlük veya haftalık temelinde olabilir. Benzer şekilde, düzenli uygulama gınaşırı veya iki haftada bir, üç günde veya üç haftada bir, dört günde veya dört haftada bir, beş günde bir veya beş haftada bir, altı günde bir veya altı haftada bir olabilir ve böyle bir diyet rejiminde uygulama günde çoklu kereler olabilir. Düzenli uygulamanın 25 amacı, burada örnek olarak verildiği gibi, hayvana MCT'lerin tercih edilen günlük dozunu sağlamaktır.

MCT'lerin günlük dozu hayvanın kg vücut ağırlığı (BW) başına MCT'lerin gramı şeklinde ölçülebilir. MCT'lerin günlük dozu yaklaşık 0.01 g/kg'dan yaklaşık 10.0 g/kg BW aralığında olabilir. Tercihen, MCT'lerin günlük dozu yaklaşık 0.1 g/kg'dan yaklaşık 5 g/kg 30 BW'ye kadardır. Daha tercihen, MCT'lerin günlük dozu yaklaşık 0.5 g/kg'dan yaklaşık 3 g/kg'a kadardır. Yine daha tercihen, MCT'lerin günlük dozu yaklaşık 1 g/kg'dan yaklaşık 2 g/kg'a kadardır.

Bir diyet rejiminin parçası olarak uygulamayı içeren, MCT'leri ihtiva eden

bileşimlerin uygulamasının hamilelikten hayvanın tüm yaşamına kadar değişen süreyi kapsayabildiği tarif edilmektedir. Tercihen, MCT'leri ihtiva eden bileşimler geriyatrik hayvanlara uygulanmaktadır. Farklı hayvan türleri ileri yaşlara farklı hızlarda ulaşmasına rağmen, tekniğinde uzman kişiler verilen türlerin ileri yaşa ne zaman ulaşmış olacağını anlayacak ve takdir edecektir. MCT'leri ihtiva eden bileşimlerin uygulandığı verilen bir hayvan için uygun yaşın tespiti tekniğinde uzman olan kişiler tarafından rutin olarak gerçekleştirilebilir.

Yaşlanmakta olan bir memelide bilişsel fonksiyon, motor fonksiyon, serebrovasküler fonksiyon veya davranışın en az birisini geliştirmek veya bunlardaki düşüşü önlemek, azaltmak veya geciktirmek için yöntemlerin açıklandığı tarif edilmektedir. Yöntemler genellikle aşağıdaki adımları ihtiva etmektedir:

(a) yaşla bağlantılı bilişsel yetersizlik hastalığı bulunmayan yaşlanmakta olan bir memelinin tespit edilmesi; (burada bazen sağlıklı yaşlanmakta olan memeli olarak da anılmaktadır) ve

(b) memelide bilişsel fonksiyon, motor fonksiyon, serebrovasküler fonksiyon veya davranışın en az birisini geliştirmek veya bunlardaki düşüşü önlemek, azaltmak veya geciktirmek için etkili miktarda orta zincirli trigliseritleri (MCT'ler) ihtiva eden bir bileşimin burada tarif edilen şekilde uzun süreli düzenli olarak memeliye uygulanması olup;

burada adı geçen bileşim memelideki en az bir keton cisminin dolaşımdaki konsantrasyonunu artırmaktadır;

(c) uygulama adımı süresince en azından periyodik olarak memelide en az bir keton cisminin konsantrasyonunun ve en az bir bilişsel fonksiyonun, motor fonksiyonun, serebrovasküler fonksiyonun veya davranışın ölçülmesi;

(d) en az bir keton cismi konsantrasyonunun ve bilişsel fonksiyon, motor fonksiyon, serebrovasküler fonksiyon veya davranışın ölçümünün uygulanan bileşimi almayan bir kontrol hayvanının ile karşılaştırılması;

(e) keton cismi konsantrasyonunun bilişsel fonksiyon, motor fonksiyon, serebrovasküler fonksiyon veya davranışın ölçümüyle korele edilmesi, böylece bileşimin uygulanmasının bir sonucu olarak bilişsel fonksiyon, motor fonksiyon, serebrovasküler fonksiyon veya davranışın en az birisinin düşüşünün önlenmesinin, azaltılmasının veya geciktirilmesinin tespit edilmesi.

Tarif edilen yöntemlerde, MCT'ler gliserol iskeletine esterleştirilmiş, her birisi

bağımsız şekilde 5-12 karbona sahip olan, yağ asitlerinden meydana gelmektedir.

Yağ asitlerinin yaklaşık %95'inden fazlası 8 karbon uzunluğundadır. Kalan yağ asitleri 6-karbonlu veya 10-karbonlu yağ asitleridir: Uygulanan bileşimin memelinin kanında, özellikle bileşimi almayan bir memeliye göre, β -hidroksibütirat, asetoasetat ve asetonun her birisinin miktarı artacak şekilde MCT'ler ihtiva ettiği tarif edilmektedir.

Yöntemlerin bir uygulama adımı ihtiva ettiği tarif edilmekte olup, burada bileşim alanin, dallı zincirli amino asitler, total lipoproteinler, doymamış yağ asitleri veya VLDL'nin bir veya daha fazlasının memelinin kanındaki miktarını düşürmek için etkili miktarda MCT'ler ihtiva etmektedir veya burada memeli kanındaki alanin, dallı zincirli amino asitler, total lipoproteinler, doymamış yağ asitleri ve VLDL'nin her birisinin miktarı düşürülmüştür.

Uygulanan bileşimin memelinin kanındaki glutamin, fenilalanin, HDL veya sitratın bir veya daha fazlasının miktarını yükseltmek için etkili miktarda MCT'ler ihtiva ettiği tarif edilmekle birlikte, yine diğer tecessümlerde memelinin kanında glutamin, fenilalanin, HDL ve sitratın her birisinin miktarı yükselmiştir.

Yöntemlerin bir uygulama adımı ihtiva ettiği tarif edilmekte olup, burada bileşim memelinin kanındaki glutamin, fenilalanin, HDL ve sitratın her birisinin miktarını yükseltmeye ek olarak, alanin, dallı zincirli amino asitler, total lipoproteinler, doymamış yağ asitleri ve VLDL'nin her birisinin miktarını düşürmek için etkili miktarda MCT'ler ihtiva etmektedir.

Uygulanan bileşimin beyine kan akışını artırmak için veya kan beyin bariyerinin bütünlüğünü geliştirmek için veya her ikisi için etkili miktarda MCT'ler ihtiva ettiği tarif edilmektedir. Kan akışındaki ve bütünlükteki bu gibi gelişmeler, memelide zaman boyunca veya bileşimi almayan bir kontrole göre tespit edilebilir.

Bileşimin bir ev hayvanı besini, diyet takviyesi veya insan tüketimi için formüle edilmiş bir besin ürünü olduğu tarif edilmektedir. Bu şekilde üretim ve uygulama için yöntemlerin yanı sıra bileşimler de buluşun önceki yönünde tarif edilenlerle aynıdır ve böyle bir açıklamanın bütünlük içerisinde burada tekrarlanması gerekli değildir.

Burada uygulanan bileşimin bir ev hayvanı besini, diyet takviyesi veya insan tüketimi içi formüle edilmiş bir besin ürünü olduğu tarif edilmektedir ve pek çok tecessümlerde, memeli arkadaşlık eden bir hayvandır. Arkadaşlık eden hayvan bir kedi veya köpektir.

Uygulanan bileşim yöntemlerin çeşitli uygulamalarında kuru ağırlık temelinde en az yaklaşık %1 ila yaklaşık %30 MCT'ler ihtiva etmektedir. Uygulama adımının en az günde

bir defayı ihtiva eden düzenli şekilde olduğu tarif edilmektedir. Halen tercih edilen bazı bileşimlerde, bileşim en az yaklaşık bir hafta süreyle günlük diyet rejiminin parçası olarak uygulanmaktadır. İki, üç veya hatta dört haftalık süre de kullanılmaktadır. Bileşimlerin bir ila üç ay süreyle uygulanması burada örnek olarak verilmektedir. Uygulamanın 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 veya hatta 12 ay süreyle uzatılabileceği tarif edilmektedir. Yine daha uzun uygulamalarda, 1, 2, 3 veya daha fazla yıla uzayan dönemlerde uygulama tahmin edilmektedir. Bu gibi tecessümlerde, hayvanı ketoasidoz ve benzeri açısından en azından periyodik olarak izlemek faydalı olabilir, bununla birlikte, uzun süre uygulama sonrasında bile burada sağlanan bileşimlerin veya yöntemlerin ketoasidozla sonuçlanacağı yönünde hiçbir kanıt bulunmamaktadır. Bileşimlerin uygulamasının hayvanın ömrünün kalanı süresince devam ettiği tarif edilmektedir (örneğin burada tarif edildiği gibi çok yakın zamanda yaşlanmış veya geriyatrik duruma ulaşmış bir hayvan için yaşam beklentisinin ikinci yarısı).

Bileşimin minimum olarak en az yaklaşık bir hafta, yaklaşık üç ay veya yaklaşık bir yıl süreyle günlük diyet rejiminin parçası olarak uygulandığı tarif edilmektedir.

Uygulanan bileşimin kan üre azotunu düşürmek için veya protein yıkımını azaltmak için etkili miktarda MCT'leri ihtiva ettiği tarif edilmektedir. Bir başkasında, bileşim alanin aminotransferazın miktarını veya aktivitesini düşürmek için etkili miktarda MCT'ler ihtiva etmektedir.

Tarif edilen yöntemlerin bir uygulama adımı ihtiva ettiği tarif edilmekte olup, burada bileşim arkadaşlık eden hayvanın sosyal davranışlarını geliştirmek için etkili miktarda MCT'leri ihtiva etmektedir. Bu gibi gelişme kendi türüyle ve insan gibi diğer türlerle etkileşimi ihtiva etmektedir.

Sağlıklı yaşlanmakta olan memelilerin bir popülasyonunda bilişsel fonksiyon, motor fonksiyon, serebrovasküler fonksiyon veya davranışın en az birisindeki düşüşü önlemek, azaltmak veya geciktirmek için yöntemler ek olarak tarif edilmektedir. Bu gibi yöntemler bilişsel, motor veya davranışsal fonksiyonu geliştirmek veya bunlardaki düşüşü önlemek, azaltmak veya geciktirmek için diyetlerin ve beslenme rejimlerinin geliştirilmesinde ve formüle edilmesinde faydalıdır. Yöntemler genellikle aşağıdakileri ihtiva etmektedir:

- (a) Sağlıklı yaşlanmakta olan memelilerin bir popülasyonunun tespit edilmesi. Tercih edilen tecessümlerde, memelilerde yaşla bağlantılı bilişsel yetersizlik tanısı veya bu gibi durumların bariz göstergeleri bulunmamaktadır.
- (b) Popülasyonun en az bir kontrol grubuna ve bir veya daha fazla test grubuna ayrılması.

Tekniğinde uzman kişi deneysel tasarımın ve hayvanların mevcut popülasyonlarının istatistiksel yöntemlerinin, örneklem popülasyonun uygun şekilde ayrılabilirdiği grupların sayısını gerektirebildiğini takdir edecektir.

- (c) Bireysel bir memelinin kanında en az bir keton cisminin seviyesini yükseltmek ve yükselmiş seviyesini sürdürmek için etkili miktarda orta zincirli trigliseritleri (MCT'ler) ihtiva eden bir bileşimin temin edilmesi için en az bir diyet bazlı temin sisteminin veya rejiminin formüle edilmesi. Diyet bazlı temin sisteminin formülasyonları, makro ve mikro-besinleri, enerji gereksinimlerini ve benzerini içeren, popülasyonun beslenme/diyet ihtiyaçlarına dayanmaktadır ve ek olarak diyetin parçası olarak MCT'leri ihtiva etmektedir. Tercihen, MCT'ler direkt olarak besin formülasyonu içerisinde sağlanmaktadır, fakat buluşun diğer yönleriyle ilgili olarak burada önceden tartışılan herhangi formda, bunlara takviye olarak da dahil edilebilmektedir. MCT'ler yukarıda sağlanan şekilde formül [I]'inkilerdir ve önceden olduğu gibi burada gliserol iskeletine esterleştirilmiş olan yağ asitleri her birisi bağımsız şekilde 5-12 karbona sahip olan yağ asitleridir.

Burada tanımlanan şekilde, uzun süre düzenli şekildeki test grubundaki her bir birey için özel bir formülasyon tarif edilmektedir. Böylece, her bir test grubu MCT'leri ihtiva eden bir bileşimi temin eden bir formülasyonu alırken, kontrol grubu MCT'leri ihtiva eden herhangi bir bileşim almamaktadır, fakat bunun yerine MCT'lerden yoksun fakat makro ve mikro besinler, enerji bileşimi, lif ve benzeri açıdan eşdeğer olan kıyaslanabilir bir formülasyon almaktadır.

- (d) Kontrol ve test gruplarında bilişsel fonksiyon, motor fonksiyon, serebrovasküler fonksiyon veya davranışın en az birisinde karşılaştırma yapılması. Teknolojide bilinen ölçümler ve yöntemler burada kolaylıkla uygulanabilir ve tekniğinde uzman kişi deneyin veya popülasyonun ihtiyaçlarına uygun şekilde bu gibi fonksiyonların ilave faydalı ölçümlerini kolaylıkla geliştirebilir.

- (e) MCT'leri ihtiva eden bileşimi temin etmek için diyet bazlı temin sistemlerinin bilişsel fonksiyon, motor fonksiyon, serebrovasküler fonksiyon veya davranışın en az birisinin düşüşünü önlemede, azaltmada veya geciktirmede etkili olduğunun tespit edilmesi.

- (f) Son olarak, yaşlanmakta olan memelilerin bir popülasyonuna yukarıda 6 adımıda tespit edilen diyet bazlı temin sisteminin uygulanması, böylece bilişsel fonksiyon, motor fonksiyon, serebrovasküler fonksiyon veya davranışın en az birisindeki düşüşün önlenmesi, azaltılması veya geciktirilmesi.

Test diyetinin sağlanması için "uzun süre düzenli şekilde" teriminin en az yaklaşık bir hafta ıla yaklaşık bir yıllık dönem (süre) boyunca en az günde bir defayı ihtiva ettiği tarif edilmektedir. Burada kullanmak için daha uzun süreler tasarlanmaktadır ve bu gibi daha uzun süreler, örneğin önlemeyi, azaltmayı veya geciktirmeyi güçlendirmek veya lezzeti, uygunluğu veya benzerini geliştirmek için, formüle edilmiş temin sistemlerinin önceden yinelenmesinin ince ayarlamasını kapsayabilir.

Yöntemlerin ek olarak kontrol ve test gruplarındaki her bir memelide en az bir keton cisminin konsantrasyonlarını izleme adımını ihtiva ettiği tarif edilmektedir. Belirli tecessümlerde β -hidroksibütirat, asetoasetat ve asetonun her birisinin miktarı artmıştır.

10 Sistem veya rejim tarafından temin edilen bileşimin alanin, dallı zincirli amino asitler, total lipoproteinler, doymamış yağ asitleri veya VLDL'nin bir veya daha fazlasının kan seviyesini düşürmek için etkili miktarda MCT'leri ihtiva ettiği tarif edilmektedir. Alanin, dallı zincirli amino asitler, total lipoproteinler, doymamış yağ asitleri ve VLDL'nin her birisinin seviyesinin düşürüldüğü tarif edilmektedir. Bileşimin glutamin, fenilalanin, HDL veya sitratın bir veya daha fazlasının kan seviyesini yükseltmek için etkili miktarda MCT'leri ihtiva ettiği tarif edilmektedir. Yine diğerlerinde, glutamin, fenilalanin, HDL ve sitratın her birisinin seviyesi yükselmiştir. Bir tecessümde bileşim alanin, dallı zincirli amino asitler, total lipoproteinler, doymamış yağ asitleri ve VLDL'nin her birisinin seviyesini düşürmek için etkili miktarda MCT'leri ihtiva etmekle birlikte, glutamin, fenilalanin, HDL ve sitratın her birisini seviyesi yükselmiştir.

25 Tarif edilen yöntemlerde, uygulanan bileşim beyne kan akışını artırmak veya kan beyin bariyerinin bütünlüğünü geliştirmek veya her ikisi için etkili miktarda MCT'leri ihtiva etmektedir. Kan akışındaki ve bütünlükteki bu gibi gelişmeler memelide zaman içerisinde veya bileşimi almayan bir kontrole göre tespit edilebilir. Bunlar, örneğin ortalama kontrol grubuna göre de olabilir.

Bileşimin bir ev hayvanı besini, takviye veya insan tüketimi için formüle edilmiş bir besin ürünü olduğu tarif edilmektedir. Üretiminin ve bu şekildeki uygulamasının yanı sıra bileşimler önceki tarifnamede tarif edilenle aynıdır.

30 Uygulanan bileşimin bir ev hayvanı besini, diyet takviyesi veya insan tüketimi için formüle edilmiş bir besin ürünü olduğu tarif edilmektedir ve pek çok tecessümlerde memeli arkadaşlık eden bir hayvandır. Belirli tecessümlerde, arkadaşlık eden hayvan bir kedi veya köpektir.

Yöntemlerin çeşitli uygulamalarında uygulanan bileşim kuru ağırlık temelinde en az

yaklaşık %1 ila yaklaşık %30 MCT'leri ihtiva etmektedir, uygulama adımının en az günde bir defayı ihtiva eden düzenli şekilde olduğu tarif edilmektedir. Bazılarında, halen (Ahmet Not: bu cümle eksik)

5 Bileşimin en az yaklaşık bir hafta süreyle günlük diyet rejiminin parçası olarak uygulandığı tarif edilmektedir. İki, üç veya hatta dört haftalık bir süre de kullanılmaktadır. Bileşimlerin bir ila üç ay veya dört ay süreyle uygulanması burada örnek olarak verilmektedir. Uygulamanın 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 veya hatta 12 aya uzatılacağı tarif edilmektedir. Yine daha uzun uygulamalarda, 1, 2, 3 veya daha fazla yıla uzayan uygulama yöntemleri tahmin edilmektedir. Hayvanın ketoasidoz ve benzeri açısından en azından 10 periyodik olarak izlenmesi faydalı olabilir, bununla birlikte, burada sağlanan bileşimlerin veya yöntemlerin uzun süreli uygulama sonrasında bile ketoasidozla sonuçlandığı yönünde hiçbir kanıt bulunmamaktadır. Bileşimin uygulamasının hayvanın ömrünün kalanı süresince devam ettiği tarif edilmektedir (örneğin, burada tarif edilen şekilde henüz yeni yaşlanmış veya geriatrik duruma ulaşmış bir hayvan için yaşamın ikinci yarısı).

15 Bileşimin en az yaklaşık bir hafta, yaklaşık üç ay veya yaklaşık minimum bir yıl süreyle bir günlük diyet rejiminin parçası olarak uygulandığı tarif edilmektedir.

Uygulanan bileşimin kan üre azotunu düşürmek veya protein yıkımını azaltmak için etkili miktarda MCT'leri ihtiva ettiği tarif edilmektedir. Bir başkasında, bileşim alanin aminotransferazın miktarını veya aktivitesini düşürmek için etkili miktarda MCT'leri ihtiva 20 etmektedir.

Sağlanan yöntemlerin bir uygulama adımı ihtiva ettiği tarif edilmekte olup, burada bileşim arkadaşlık eden bir hayvanın sosyal davranışlarını geliştirmek için etkili miktarda MCT'leri ihtiva etmektedir. Böyle bir gelişme kendi türüyle veya bir insan gibi diğer türlerle etkileşimi ihtiva etmektedir.

25 Aşağıdaki örnekler, buluşu daha fazla ayrıntılı şekilde tarif etmek için sağlanmaktadır. Örnekler buluşu sınırlamak için değil, gösterim amaçlıdır.

ÖRNEK 1

Hayvanlar ve Diyetler

30 8-11 yaşları arasında değişen elli dört hayvan obje ayrımı ve geri öğrenme testlerindeki kritere-karşı-hatalar kullanılarak bilişsel olarak eşdeğer tedavi gruplarına ayrıldı (Tablo 1). Hayvanlarda herhangi patolojik durum bulunmuyordu ve sağlıklı yaşlanmış köpekler olarak kabul ediliyordu. Birinci grup olan kontrol grubu herhangi MCT takviyesi olmaksızın yaklaşık olarak %10 nem, %26 ham protein, %16 yağ ve %6 külden

meydana gelen bir bazal diyetle beslendi. Bazal diyet, kırık pirinç, tavuk, tam buğday, kanatlı hayvan yan ürünlerinden elde edilen öğün, mısır gluten öğünü, mısır tahılı, hayvansal yağ, kurutulmuş yumurta ürünü, lezzet artırıcılar, vitaminler ve mineraller gibi, arkadaşlık eden hayvan diyetlerinde sık olarak kullanılan bileşenlerden meydana geliyordu. Bu deneyler için hayvanlara uygulanan MCT'ler karbon iskeletinde 8 karbona sahip olan ve gliserol iskeletine esterleştirilmiş %95'ten daha fazla yağ asitleriydi. Kalan yağ asitleri C₆ veya C₁₀ içeren yağ asitleriydi.

İkinci grup 1 g/kg/gün MCT'lerle takviye edilmiş bazal diyet aldı. Üçüncü grup 2 g/kg/gün MCT'lerle takviye edilmiş bazal diyet aldı. Köpeğin normal yemeğine test maddesi eklendi ve üç gün süreyle kademeli olarak uygulandı: maksimum MCT dozunun üçte biri birinci gün, üçte ikisi ikinci gün ve tam dozu üçüncü gün uygulandı. Deneklerde çalışma süresi boyunca test maddesine devam edildi. Test aparatı ile aşına hale getirmek ve bilişsel becerinin başlangıç ölçümlerini sağlamak için, deneklerin tümü daha önce ön-eğitim protokolüne alınmıştı. Tüm gruplar için, hayvana beslenen besin veya besin-yag karışımı miktarı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı: gereken kcal = $(BW^{0.75})(70)(2)$, burada BW kilogram cinsinden hayvanın vücut ağırlığıdır. BW temelinde hayvanları aynı kalori miktarıyla beslemek ve gruplar boyunca her bir hayvanın BW'nı sürdürmek için bu yapıldı.

Hayvanlar, aşağıda kohort olarak anılan üç ayrı grupta çalışmaya başladı. Birinci kohort (32 denek) çalışmaya başladı. İkinci kohort (10 denek) çalışmaya yaklaşık iki ay sonra başladı. Üçüncü kohort (12 denek) çalışmaya ikinci kohorttan yaklaşık üç hafta sonra başladı. Bilişsel test, hayvanlar kendisine düşen miktarda test maddesi içeren besini yemeye başladıktan 9 gün sonra başladı.

Genel olarak, tedavi hayvanlar tarafından genelde iyi tolere edildi. Yalnızca bir hayvan MCT'lerin besin ile kombine edildiği bulamaçtan meydana gelen tedavi diyetini tutarlı şekilde tüketmedi. Sonuç olarak, bu hayvan tekrar kontrol grubuna atandı.

Planlanan dozlar 1 g/kg/gün ve 2 g/kg/günden meydana gelmesine rağmen, hayvanların tümü tam dozu almamış olabilir. MCT yağı kuru öğütülmüş besinle manuel olarak karıştırıldığı için, yalnızca öğütülmüş besine kaplanmakla kalmayıp, aynı zamanda kabın yanlarına da bulaşmış olabilir. Bu nedenle, kaseyi yalamayan hayvanlar tam dozu sindirmiyordu. Ek olarak, hayvanların günlük rasyonu 0.5 saat içerisinde tüketmesi gerekiyordu ve tüm hayvanlar tüm günlerde tüm rasyonu tüketmedi.

Tablo 1. Denekler ve Grup Atamaları.

Denek	ID	Cinsi	Koho	Doğum	Başlangı	Hatalar	Grup
-------	----	-------	------	-------	----------	---------	------

	(Kimlik)	yet	rt	Tarihi	ç Yaşı	Ayırım	Geri Dönüş	(g/kg/gün)
Ani	2439	F	2	14-Nisan-96	8.13	39	137	0
Billy	38290	M	2	14-Nisan-96	8.13	54	191	0
Cindy	54301	F	3	20-Şubat-96	8.32	5	6	0
Clifford	36948	M	1	22-Aralık-95	8.26	20	95	0
Courtney	37853	F	3	14-Nisan-96	8.17	37	94	0
Elmer	61101	M	1	12-Nisan-95	8.95	47.5	17	0
Fudd	61039	M	1	20-Mayıs-95	8.84	9	75	0
Hush	38275	M	1	22-Aralık-95	8.26	19	11	0
Larry	61078	M	1	5-Ekim-94	9.46	16	82	0
Madonna	54446	F	3	1-Mart-96	8.29	23	29	0
Pebbles	60669	F	1	28-Aralık-94	9.23	22	80	0
P.J.	2506	F	3	14-Nisan-96	8.17	85	183	0
Reggie	38302	M	1	22-Aralık-95	8.26	15	40	0
Scott	38107	M	2	14-Nisan-95	9.11	8	54	0
Sheri	39033	F	3	14-Nisan-96	8.17	20	113	0
Smeagol	37838	M	1	22-Aralık-95	8.26	8	37	0
Tina	39001	F	1	22-Aralık-95	8.26	7	92	0
AVG					8.49	25.56	78.59	
SEM					0.11	5.12	13.39	
Bear	61040	M	1	25-Mart-94	9.98	20	75	1
Buddha	60951	F	1	12-Mart-95	9.03	7	34	1
Curly	61079	M	3	2-Temmuz-94	9.93	71	116	1
Eddie	38448	M	2	14-Nisan-96	8.13	39	64	1
Elmo	38465	M	1	22-Aralık-95	8.26	18	51	1
Hitchcock	38524	M	1	22-Aralık-95	8.26	18	38	1
Josephine	38535	F	1	22-Aralık-95	8.26	20	39.5	1
Lionel	54445	M	3	1-Mart-96	8.29	3	52	1
Liz	20097	F	3	14-Nisan-95	9.16	51	167	1
Louise	61099	F	1	25-Ocak-95	9.16	10	80	1
Marilyn	38266	F	3	14-Nisan-93	11.13	46	106	1
Mia	38165	F	1	22-Aralık-95	8.26	29	97.5	1
Olivia	38180	F	2	14-Nisan-95	9.11	32	87.5	1
Paula	54362	F	3	3-Mart-96	8.28	33	21	1
Potsie	39006	M	1	22-Aralık-95	8.26	13	32	1
Sarah	2505	F	2	14-Nisan-94	10.10	25	174.5	1
Shadow	38999	M	1	22-Aralık-95	8.26	17	69	1
Speckles	61098	F	1	26-Şubat-95	9.07	3	50	1
AVG SEM					8.94 0.20	25.28 4.21	75.22 10.33	
Boris	38175	M	1	22-Aralık-95	8.26	30	59	2
Chris	38379	M	2	14-Nisan-95	9.11	41.5	155.5	2
Dave	38037	M	2	14-Nisan-95	9.11	38	95	2
Fonzie	38474	M	1	22-Aralık-95	8.26	35	60	2
Genie	38190	F	1	22-Aralık-94	9.25	14	28	2
Janet	54299	F	3	20-Şubat-95	9.31	13	20	2
Jay Lo	61076	F	1	1-Haziran-95	8.81	18	53	2

Kelly	2446	F	2	14-Nisan-96	8.13	62	185	2
Kurt	39007	M	2	14-Nisan-93	11.08	37	65	2
Layla	39005	F	1	22-Aralık-95	8.26	3.5	155.5	2
Linos	38210	M	1	22-Aralık-95	8.26	12	16	2
Lucy	2636549	F	1	1-Temmuz-95	8.73	14	44	2
Moe	61077	M	1	12-Nisan-95	8.95	35	106	2
Pippin	60870	M	1	6-Ağustos-95	8.64	37	73	2
Sealia	2056	F	1	22-Aralık-95	8.26	3	47	2
Spinner	38542	M	1	22-Aralık-95	8.26	17	62	2
Suzy Q	38518	F	1	22-Aralık-95	8.26	55	29	2
Thelma	61075	F	1	3-Şubat-95	9.14	19.5	44	2
Tiffany	54430	F	3	3-Mart-96	8.28	22	33	2
AVG					8.76	26.66	70	
SEM					0.16	3.76	11.15	

ÖRNEK 2

Kan Analizleri

Kan hematoloji ve biyokimya testi başlangıçta, 9'uncu günde ve hayvan bilişsel testi tamamlayınca kadar yaklaşık olarak her 30 günde bir gerçekleştirildi. Kan kimyası ve hematolojisi genel sağlık göstergesi olarak ve hayvanın tedaviye yanıtının ölçüsü olarak izlendi. İlave serum ve plazma numuneleri alındı ve arşivlendi. Hayvanların tümünden eşit sayıda kan numunesi alınmadı, çünkü hayvanlar tüm çalışmayı aynı hızda tamamlamadı. Sonuç olarak, yalnızca 0 (T0), 9 (T1), 39 (T2), 69 (T3), 99 (T4) ve 129 (T5)'uncu çalışma gününde elde edilen kan hematoloji ve biyokimyası analize dahil edildi.

Her bir kan ölçümü denekler arası değişken olarak tedavi grubuyla (0'a karşı 1'e karşı 2 g/kg/gün) ve grup içi değişken olarak zaman noktasıyla (T0'a karşı T1'e karşı T2'ye karşı T3'e karşı T4'e karşı T5) ayrı tekrarlı ölçütler ANCOVA ile analiz edildi. Kohort (1'e karşı 2'ye karşı 3) ortak değişken işlevi gördü.

Kan ölçümleri beta-hidroksibütirat (BHB) tarama seviyelerini de içeriyordu. Tedaviye yanıt, tahmin edilen doza bağımlı artışı gösteren BHB seviyelerine dayanıyordu (**Şekil 1**). Şekil 1'de görülebileceği gibi, MCT'lerin daha yüksek dozlarını (2 g MCT/kg vücut ağırlığı/gün) alan grupta başlangıç haricinde (çalışma günü 0) en yüksek BHB seviyeleri bulunuyordu. 2 g/kg/gün grubunda daha düşük olmalarına rağmen, 1 g/kg/gün grubu da yükselmiş BHB seviyelerine sahipti. Ketojenik diyetle beslenen insanlara ve kemirgenlere benzer şekilde, BHB seviyeleri başlangıçta zirve yaptı ve daha sonra yaklaşık 1 aylık tedavi sonrasında hafif şekilde daha düşük seviyede stabil oldu. Köpekler arasında, MCT tedavilerine yanıtta bireysel farklılıklar gözlemlendi. Tedavi gruplarının her birisindeki bir

hayvan BHB seviyelerinde hiçbir artış göstermedi ve yanıt vermeyenler şeklinde karakterizedydi. Başlangıç seviyesine eşit veya daha düşük ortalama tedavi BHB seviyesi ile tarif edilen şekilde, genel olarak tedavi edilen hayvanların yalnızca %5'i tutarlı bir tedavi yanıtı göstermedi. Bu gözlemin geriatrik köpeklerde, özellikle keton oluşturan bir diyetle yanıt olarak BHB seviyelerini yükseltmemeyen köpeklere ait geçmiş raporlarda verilenler açısından önemli vurguları bulunmaktadır.

MCT yağı yüksek enerjili bir besin olduğu için, serum glikoz, kolesterol ve trigliserid seviyeleri incelendi. Her iki tedavi grubunun tedavinin 3 ay sonrasında (T4) ve 4 ay sonrasında (T5) hafif yükselmiş kolesterol seviyesine sahip olduğu bulunmasına rağmen, genel olarak, bu değişkenler arasında hiçbir tedaviyle bağlantılı etki gözlenmedi (**Şekil 5**).

Zaman noktası etkileşimine göre tedavi grubu istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen ve ALT seviyelerindeki başlangıçtaki farklılıklar ekarte edilememesine rağmen, tedavinin alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerini düşürdüğü yönünde bazı kanıtlar vardı (bakınız **Şekil 2**).

Şekil 3, (0 g/kg vücut ağırlığı/gün MCT alan) kontrol grubuna kıyasla 1 ve 2 g/kg/gün gruplarında total protein konsantrasyonlarının daha düşük olma eğiliminde bulunduğunu yansıtmaktadır. 0 g/kg/gün grubuna kıyasla 2 g/kg/gün grubunda total protein tutarlı şekilde daha düşüktü. Görülen farklılıklar çalışma sonuna doğru daha barizdi (**Şekil 3**).

Şekil 4, 2 g/kg/gün MCT'ler almakta olan grup için verilerde görülebileceği gibi, tedaviye yanıtta kan üre azotu (BUN) konsantrasyonlarının değişebileceğini göstermektedir. Başlangıçta kontrol grubuna eşdeğer olmasına karşın, bu yüksek doz grubu çalışma sırasında birkaç zaman noktasında anlamlı şekilde daha düşük BUN miktarları gösterdi (**Şekil 4**). 2 g/kg/gün grubu genel olarak kontrol grubundan daha düşük BUN konsantrasyonlarına sahipti; bunlar T1 (9 gün), T2 (39 gün) ve T4 (99 gün) zamanlarında istatistiksel olarak daha düşüktü. Ek olarak, 2 g/kg/gün grubundaki T4 BUN konsantrasyonları kontroldekilerden ve 1 g/kg/gün grubundakilerden istatistiksel olarak daha düşüktü. Kreatinin seviyeleriyle birlikte BUN konsantrasyonları sıklıkla böbrek fonksiyon göstergesi olarak kullanılmaktadır. Kandaki kreatininde bir değişim gözlenmediği için (veriler gösterilmemiştir), tedavi hayvanlarında böbrek fonksiyonunun bozuk olması beklememektedir.

Tedavi hayvanlarının herhangi bir metabolik asidoz kanıtı gözlenmedi. Sodyum değişmeden kaldı ve hiçbir davranışsal asidoz göstergesi bulunmuyordu (veriler gösterilmemiştir).

Genel olarak, herhangi bir tedavi grubunda hiçbir MCT'lere karşı advers yanıt göstergesi

görülmüdü ve tüm gruplardaki hayvanlar çalışma süresince sağlıklı kaldı. BUN ve ALT seviyeleri yoluyla belirtildiği gibi, MCT'lerin genel sağlık üzerine bazı faydalı etkileri bulunabilir.

REFERANS ÖRNEK 3

5 Köpek Aktivitesi ve Davranışı Üzerine Tedavi Etkilerinin Analizi

Aktivite analizleri. Aktivite ritimleri Mini-Mitter® Actiwatch-16® aktivite izleme sistemi kullanılarak ölçüldü. Aktivite sayımları 3 günlük dönem boyunca her 30 saniyede bir kaydedildi. Bu verilerden, iki zaman dönemi için ortalama aktivite hesaplandı: (1) gün batımından gündeğümüne kadar (gece), ve (2) gün doğumundan gün batımına kadar (gündüz). Ek olarak, her bir hayvan için gün doğumundan önce aktivite başlangıcını temsil eden negatif skorlarla birlikte, aktivite skorlarını 30 dakikalık boğuşma aktivitesi olarak tarif edilen, gün doğumu ile aktivite başlangıcı arasındaki ortalama boşluk hesaplandı.

Davranış analizi. Spontan, araştırma amaçlı ve sosyal davranışlardaki değışiklikleri tespit etmek için iki ayrı test uygulandı: meraklılık testi ve insan etkileşimi testi. Testler iki kez uygulandı: tedavi başlamadan önce bir kez (başlangıç) ve tedavinin yaklaşık 2 ay sonrasında bir kez. Miktarı tespit edilen spontan davranışlar şunları içeriyordu: toplam lökomotor aktivite, idrar yapma, burun çekme, koklama, tımarlama sıklığı ve süresi, inaktivite, şahlanma, ses çıkarma ve sıçrama. Bu davranışların miktarı hem meraklılık hem de insan etkileşimi testlerinde tespit edildi. Araştırmacı davranışlar, bir hayvanın çevresindeki objelerle etkileşiminin süresi ve doğası ölçülen, meraklılık testi kullanılarak tespit edildi. Sosyal davranışlar insan etkileşim testi kullanılarak tespit edildi.

Sonuçlar. Meraklılık testi için, hayvanlar 7 obje içeren açık alan arenaya (yaklaşık 8' x 16') konuldu ve 10 dakikalık dönem boyunca davranışları kaydedildi ve ölçüm yapıldı. Bu test spontan ve araştırma amaçlı davranışların ölçümlerini sağladı. Meraklılık testinde, lökomotor aktivite miktarında marjinal şekilde anlamlı grup farklılığı vardı [$F(2,46) = 2.521$, $p = 0.091$]. Olay sonrası (post-hoc) testler istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasına rağmen, kontrol ve 1 g/kg/gün gruplarına kıyaslandığı zaman, 2 g/kg/gün grubu daha yüksek lökomotor aktivite seviyelerine sahipti (**Şekil 6**). İstatistiksel anlamlılığa ulaşmamasına rağmen, insan etkileşim testinde benzer eğilim görüldü (**Şekil 6**).

İnaktivite. Meraklılık testi analizi tedavi tespitinde inaktivitede anlamlı bir artış ortaya koydu [$F(2,46) = 6.418$, $p = 0.015$]. Tedavi grubu ile zaman arasında da anlamlı etkileşim vardı [$F(2,46) = 3.674$, $p = 0.033$]. Çalışma sonrası (post-hoc) testleri istatistiksel anlamlılığın başarmamasına rağmen ($p > 0.10$), kontrol grubu inaktivitede büyük artış

gösterirken, 1 ve 2 g/kg/gün grubu sırasıyla başlangıç ile tedavi arasında inaktivitede azalma veya çok küçük bir artış gösterdi (**Şekiller 8, 10**). İnsan etkileşim testinde, anlamlı grup etkisi [$F(2,46) = 4.182, p = 0.021$] ve tedavi tespitinde azalmış inaktivite yönünde bir eğilim vardı [$F(2,46) = 2.760, p = 0.103$]. **Şekil 9**'da gösterildiği gibi, 1 g/kg/gün grubu 2 g/kg/gün (p=0.017) ve kontrol (p = 0.509) gruplarından daha az aktifti.

İnsan etkileşim testi sırasında, hayvanlar odanın merkezinde tanıdık bir insan ile açık alan arenaya (yaklaşık olarak 8' x 16') konuldu. İnsana pasif kalması ve köpeklerle etkileşim yapmaması söylendi. 10 dakikalık dönem boyunca hayvanların davranışları kaydedildi ve belirlendi. Bu test spontan ve sosyal davranışların ölçümünü sağladı. Tanıdık kişi ile etkileşimlerin süresinin ve tipinin yaş ve bilişsel beceriyle kuvvetli şekilde korele olduğu önceden rapor edilmişti (Siwak ve ark. 2001). Genç, bilişsel olarak sağlam köpekler tipik olarak 10 dakikalık dönemin çoğunu insanla etkileşim kurarak ve insanla fiziksel temas kurarak geçirmektedir. (örnek: insanın kucağına oturma, yanıt almak için insanın kolunu dürtme). Siwak ve ark. (2001) tarafından "yakın zaman" olarak tarif edilen şekilde, yaşlı, bilişsel olarak sağlam köpekler de zamanlarının çoğunu insanla etkileşim kurarak fakat kişiyle çok fazla fiziksel temas kurmadan geçirmektedir (örnek: kişinin ayağına oturma ve onlara bakma). Demanslı köpekler kişiyi görmezden gelme ve çok az zamanlarını kişiyle veya kişiye yakın şekilde harcama eğilimindedir.

Her bir davranış için, veriler tekrarlı ölçümler ANCOVA kullanılarak analiz edildi. Tedavi grubu (0'a karşı 1'e karşı 2 g/kg/gün) denekler arası değişkendi, çalışma fazı (başlangıca karşı tedavi) denek içi değişkendi ve kohort (1'e karşı 2'ye karşı 3) ortak değişkendi. Çalışma sonrası testler Bonferroni düzeltmesini kullandı. Yanıt vermeyenleri dışlayan benzer bir analiz de gerçekleştirildi.

Her bir davranış için, başlangıca göre değişim tedavi aktivitesi seviyesinden başlangıç aktivitesi çıkarılarak hesaplandı. Pozitif skorlar bir davranışın sıklığında/süresinde artışın göstergesiydi ve negatif skorlar azalmanın göstergesiydi. Her bir aktivite testinden gelen veriler, denekler arası değişken olarak işlev gören grupla (0'a karşı 1'e karşı 2 g/kg/gün) ve ortak değişken olarak işlev gören kohortla (1'e karşı 2'ye karşı 3) ayrı MANCOVA'lar kullanılarak analiz edildi. Bağımlı değişkenler verilen bir davranış testi için miktarı ölçülen davranışların her birisiydi. Analiz yanıt vermeyenleri dışlayarak tekrarlandı.

Davranışsal sonlanım noktaları, önceden bilişe bağlanan davranışların MCT tedavisinden etkilenip etkilenmediğini belirlemek için işlev gördü. İkinci amaç, gözlenebilen diğer davranışsal değişikliklerin belirlenmesiydi.

2 g/kg/gün MCT'ler ile tedavinin spontan davranışlar üzerinde olumlu etkileri vardı. 2 g/kg/gün grubunda meraklılık testi, insan etkileşimi testi ve Actiwatch cihazları kullanılarak tespit edilen şekilde daha yüksek toplam aktivite seviyeleri bulunuyordu (**Şekiller 6, 7**). Hem başlangıçta hem de tedavi sırasında lökomotor aktivitede artış bulunmasına rağmen, 5 Actiwatch cihazı kullanılarak gündüz aktivite seviyelerinde tedaviyle bağlantılı bir etki de vardı. Ayrıca, düşük doz ve kontrol grupları tekrarlı testlerle aktivitede bir azalma gösterirken, yüksek doz grubunun aktivite seviyesi stabil kaldı. Azalmış aktivite kısmen aktivite arenasına alışkanlığa bağlı olabilir. Önceki raporların açık alan aktivitesinin tekrarlı test ile av köpeklerinde nispeten stabil kaldığını belirtmesi nedeniyle, bunun düşüşün ana 10 kaynağı olması beklenmemektedir (Siwak ve ark., 2001). 2 g/kg/gün grubunda şahlanmada da anlamlı bir azalma vardı (**Şekiller 11, 12**).

Objeler Üzerine İdrar Yapma Sıklığı. Objeler üzerine idrar yapma sıklığında genel grup farklılığı vardı [$F(2,46) = 4.098$, $p = 0.023$]. **Şekil 13**'te gösterildiği gibi, kontrol grubu objeler üzerine 1 g/kg/gün ($p = 0.045$) veya 2 g/kg/gün ($p = 0.049$) gruplarından daha sık 15 idrar yaptı.

Objeleri Kaldırma Sıklığı. Objeleri kaldırma sıklığında genel grup farklılığı vardı [$F(2,46) = 2.571$, $p = 0.087$]. Çalışma sonrası (post-hoc) testleri istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasına rağmen, kalan gruplarla karşılaştırıldığı zaman 1 g/kg/gün grubu objeleri daha sık topladı (**Şekil 14**).

20 Genel olarak, MCT tedavisi sosyal davranışları olumlu şekilde değiştirdi. Her iki tedavi grubu da kişiyle temas süresinde bir artış gösterirken, kontrol grubu tedavi tespiti sırasında kişi temas süresinde azalma gösterdi. Tersine, kontrol grubu tedavi tespitinde yakın kişi temasında bir artış gösterdi (**Şekiller 15-18**). Böylece, her iki tedavi grubu da bilişsel olarak sağlam genç köpeklerde sık olarak gözlenen sosyal davranışlarında bir artış 25 gösterdi. Tersine, kontrol grubu sosyal davranış tiplerinde bir kayma gösterdi. Karakteristik olarak "genç demanssız köpek" davranışlarının yerini zamanını insanın yanında (fakat temas kurmadan) geçirmek gibi "yaşlı demanssız köpek" davranışları aldı.

Ev kafesindeki gündüz ve gece aktivitesi Actiwatch kullanılarak gözlemlendi ve kaydedildi. Siwak ve ark. (2003), yaşlı demanslı hayvanların gece boyunca artmış 30 aktiviteyle ve gün doğumu ile aktivite başlangıcı arasında daha uzun boşlukla karakterize olan yüksek derecede düzensiz aktivite paternleri gösterdiğini ortaya koymuştur.

2 g/kg/gün hayvanları tedavi koşulu altında gündüz aktivite seviyelerinde anlamlı artış gösterdi (**Şekil 19**). Kalan gruplar da gündüz aktivite seviyelerinde küçük bir artış gösterdi.

Bu artış kısmen tesisteki hayvanların ve personelin sayısına yorumlandı. Aktiviteye başlama boşluğu herhangi tedavi etkisi göstermedi, bununla birlikte, hayvanların tümü tedavi fazı süresince gün doğumu ile aktivite başlangıcı arasında daha büyük boşluk gösterdi. Bu etki olasılıkla mevsimsel farklılıklara yorumlanabilirdi. Güneş gündüz vakti daha geç yükseldiği zaman, Actiwatch tespiti temel olarak düşüş şeklinde meydana geldi. Bununla birlikte, personel tedavi tespitinin gün doğumundan önce meydana gelmiş olduğu aynı saatlerde, mesailerine başlamaya devam etti.

ÖRNEK 4

Köpek Bilişi Üzerine Tedavi Etkilerinin Analizi

Hayvanlar hem ayırım hem de geri öğrenme görevlerinde kritere-karşı-hatalara dayanarak tedavi gruplarına ayrıldı. Tedavi gruplarının başlangıçta biliş becerisi açısından dengelenmesini sağlamak için üç analiz gerçekleştirildi. Tüm analizler için, görev (ayırma karşı geri dönme) denek içi değişken olarak işlev gördü ve bağımlı değişkenler ayırım ve geri dönüş konusunda kritere-karşı-hatalardı.

Pozisyona Gecikmiş Eşlenmeme (DNMP). Birinci bilişsel görev olan pozisyon görevine gecikmiş eşlenmeme, hem kompleks öğrenme becerisinin hem de görsel-uzamsal çalışma hafızasının ölçümünü sağladı. Kısaca, hayvana uzamsal yerleşimi kapsayan bir blok sunuldu. Hayvan kısa gecikme dönem süresince lokasyonu hatırlamak ve gecikme sonrasında yeni lokasyonu kapsayan objeyi seçmek zorundaydı. Başlangıç eğitiminden sonra, gecikme 5 saniyede sabitlendi. Görevi öğrendikten sonra, hayvanlar gecikmelerin gittikçe arttığı maksimal hafıza protokolünde test edildiler. Kazanım fazı için, iki aşamalı öğrenme kriterini edinmek için ham veriler hatalardan, seanslardan ve çalışmalardan meydana geliyordu veya eğer hayvan görevi öğrenemediyse, 40 seans boyunca hatalar yapıyordu (480 çalışma). Maksimal hafıza fazı için, ham veriler hayvanın 40 saniye içerisinde iki aşamalı öğrenme kriterini geçebildiği en uzun gecikmeden (saniye cinsinden) meydana geliyordu.

Veriler, denekler arası değişken olarak grup (0'a karşı 1'e karşı 2 g/kg) ile MANCOVA kullanılarak ve ortak değişken olarak kohort (1'e karşı 2'ye karşı 3) kullanılarak analiz edildi. Bağımlı değişkenler kazanım fazında kritere-karşı-hatalar, -seanslar ve -çalışmalar ve maksimal hafıza kapasitesiydi.

Kritere-karşı seanslar ve -çalışmalar üzerine anlamlı etkilerle belirtilen şekilde, sonuçlar yüksek doz grubunda genel olarak artmış öğrenmeyi ortaya koydu. 1 g/kg/gün grubu görevi öğrenmede en yavaş olduğu için, doza bağımlı etki konusunda hiçbir kanıt

bulunmuyordu (**Şekiller 20, 21**). Tedavi hayvanları daha büyük maksimal hafıza kapasitelerine sahip olma eğiliminde olmasına rağmen, maksimal hafıza kapasitesinde hiçbir anlamlı etki gözlenmedi (**Şekil 22**). Bu sonuçlar dört denekten (1 g/kg/gün grubunda 3 ve 0 g/kg/gün grubunda 1) edinilen verilerin bulunmamasıyla kısmen karışmıştı. Bu hayvanların 5-saniyelik gecikmede görevi kazanamaması, iki gruptan çıkarılan en zayıf hayvanlarla sonuçlanan, maksimal hafıza testinden ihraç edilmeleriyle sonuçlandı.

Gariplik Ayırımı. İkinci bilişsel görev kompleks kural öğrenmeyi ve seçici dikkati tespit etti. Hayvanlar üç objeden garip olanı seçmek zorundaydı (iki eş obje ve bir garip obje). Hayvanlar iki evreli öğrenme kriterini başarmak için maksimum 20 seans aldı. Öğrenmeyi daha iyi tespit etmek için, ikincisi birinciden daha zor olan iki gariplik seviyesi kullanıldı. Her bir zorluk seviyesinde öğrenmeyi ölçmek için, kritere-karşı-hatalar, -seanslar ve -çalışmalar veya bir hayvan 20 seans içerisinde öğrenemediyse, 20 seans boyunca (400 çalışma) yaptığı hatalar kullanıldı.

Genel tedavi etkileri istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bununla birlikte, her iki gariplik ayırımı seviyesinde, 2 g/kg/gün grubundaki hayvanlar görevi daha çabuk şekilde öğreniyordu (**Şekiller 23, 24**). Bu görevde anlamlılığın bulunmaması kısmen verilen zaman içerisinde birçok hayvanın öğrenme kriterini başaramamasıyla karışıyordu (örneğin, tavan etkisi). Ayrıca, geçti/kaldı sıklığının ki-karesi de 2 g/kg/gün grubu tarafından gerçekleştirilen daha iyi performansı destekledi.

Motor Görev Kazanımı ve Performans. Son bilişsel ölçüm motor kazanım ve performans görevinden meydana geliyordu. Kısaca, hayvanlar besin ödülünü elde etmek amacıyla pençelerini kullanmak için eğitildi. Başlangıç olarak, hayvanın besini başarılı şekilde geriye çektiği maksimal mesafe belirlendi. Hayvanlar bir seans süresince en az bir kez besin ödülüne ulaşamayınca kadar, her bir mesafede iki seansa girdi. Sonrasında, görev konusundaki performans üç mesafede besine ulaşmak için geçen süre ölçülerek tespit edildi: hayvanların maksimal ve yarı maksimal mesafesi ve kontrol olarak işlev gören 0 cm mesafesi. Kazanım fazındaki ham veriler, hayvanın besin ödülünü başarılı şekilde geriye çekebildiği maksimum mesafe olarak tarif edilen, maksimal mesafeden ve öğrenme seansları süresince ortalama beklemeden (her mesafede birinci seans) ve uygulama seansları süresince ortalama bekleme süresinden (her mesafede ikinci seans) meydana geliyordu. Performans fazındaki ham veriler mesafelerin her birisinde (0 cm, yarı maksimum mesafe ve maksimum mesafe) yanıt vermek için ortalama bekleme sürelerinden meydana geliyordu.

2 g/kg/gün hayvanları hem 1 g/kg/gün hem de 0 g/kg/gün gruplarından daha uzun

maksimal mesafeleri başarabiliyordu (**Şekil 25**). Birinci karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlıydı. Ek olarak, etki anlamlı olmamasına rağmen, 2 g/kg/günün herhangi verilen mesafede testin birinci gününde daha kısa bekleme sürelerine sahip olduğu görüldü. Birleşik olarak, bu bulgular 2 g/kg/gün grubundaki hayvanların gelişmiş işlemsel öğrenmeye sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, bu yorum köpek büyüklüğünden köken alan herhangi potansiyel etkileri hesaba katmamaktadır. Doğal olarak, daha büyük köpekler daha uzun pençelere sahiptir ve bu nedenle muhtemelen daha uzun mesafelere erişebilir. Daha küçük hayvanlar daha büyük hayvanlar ile aynı mesafelere erişebildikleri için, bu faktörün mevcut verileri önemli ölçüde etkilemesi beklenmemektedir.

Değişik motor görevlerle beklemler (latensler) üzerine beklenen mesafeden bağımsız etki gözlemlendi. Yarı-maksimal mesafelerle sunulduğu zaman hayvanlar önemli ölçüde daha yavaştı ve hatta maksimal mesafeleri ile sunulduğu zaman yanıt vermeleri daha yavaştı. Görevin bu fazında hiçbir tedavi etkisi görülmedi.

Genel olarak, bilişsel sonlanım noktaları MCT'lerin 2 g/kg/gün dozunun bilişi güçlendirici etkilere sahip olduğunu, fakat 1 g/kg/günün sub-terapötik olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, motor görev konusundaki sonuçlar yüksek dozun gelişmiş sağlık sonucundaki motor beceriyi etkileyebileceği yorumunu desteklemektedir.

ÖRNEK 5

Köpek Beyinlerinin ve Serebrovasküler Sistemin MRI Analizi

MRI'lar birinci kohort için tedavi başlangıcından yaklaşık olarak 1.5 ay sonra edinildi. Görüntüler 30 test deneginden elde edildi. 2'inci ve 3'üncü kohortlardaki hayvanlar henüz tedavi dönemine başlamamış oldukları için, bunlar kontrol gurubuna konuldu. Tablo 2 MRI analizi için grup bozulmalarını göstermektedir. MRI sonlanım noktaları, MCT'lerin beyin metabolizmasındaki fizyolojik değişimleri uyarabileceğini göstermeyi amaçlayan ikincil ölçüttü. Bu ölçütler daha büyük örneklem büyüklüğü elde edilmesini çok zorlaştırdığı için, yalnızca tedavi gruplarındaki hayvanların alt seti dahil edildi. Örneğin, eğer görüntüde bir karotis arteri net olarak tespit edilemezse, uygun bir kontrol sinyali kullanılamaz. Bununla birlikte, MRI gözlemleri MCT tedavisinin yalnızca 1.5 ay sonrasında beyindeki fizyolojik değişikliklerin kanıtlarını sağladı.

Tablo 2. MRI Denekleri ve Grupları

Hayvan	ID	Kohort	Grup (yalnızca MRI Analizi)
Ani	2439	2	0 g/kg/gün
Billy	38290	2	0 g/kg/gün

Chris	38379	2	0 g/kg/gün
Cindy	54301	3	0 g/kg/gün
Clifford	36948	1	0 g/kg/gün
Courtney	37853	3	0 g/kg/gün
Curly	61079	3	0 g/kg/gün
Dave	38037	2	0 g/kg/gün
Eddie	38448	2	0 g/kg/gün
Elmer	61101	1	0 g/kg/gün
Janet	54299	3	0 g/kg/gün
Kelly	2446	2	0 g/kg/gün
Kurt	39007	2	0 g/kg/gün
Larry	61078	1	0 g/kg/gün
Lionel	54445	3	0 g/kg/gün
Liz	20097	3	0 g/kg/gün
Madonna	54446	3	0 g/kg/gün
Marilyn	38266	3	0 g/kg/gün
Olivia	38180	2	0 g/kg/gün
Paula	54362	3	0 g/kg/gün
Pebbles	60669	1	0 g/kg/gün
P.J.	2506	3	0 g/kg/gün
Reggie	38302	1	0 g/kg/gün
Sarah	2505	2	0 g/kg/gün
Scott	38107	2	0 g/kg/gün
Sheri	39033	3	0 g/kg/gün
Smeagol	37838	1	0 g/kg/gün
Hayvan	ID	Kohort	Grup (yalnızca MRI Analizi)
Tiffany	54430	3	0 g/kg/gün
Tina	39001	1	0 g/kg/gün
Bear	61040	1	1 g/kg/gün
Buddha	60951	1	1 g/kg/gün
Elmo	38465	1	1 g/kg/gün
Hitchcock	38524	1	1 g/kg/gün
Louise	61099	1	1 g/kg/gün
Hayvan	ID	Kohort	Grup (yalnızca MRI Analizi)
Mia	38165	1	1 g/kg/gün
Potsie	39006	1	1 g/kg/gün
Shadow	38999	1	1 g/kg/gün
Speckles	61098	1	1 g/kg/gün
Boris	38175	1	2 g/kg/gün
Fonzie	38474	1	2 g/kg/gün
Genie	38190	1	2 g/kg/gün

Jay Lo	61076	1	2 g/kg/gün
Linos	38210	1	2 g/kg/gün
Lucy	2636549	1	2 g/kg/gün
Moe	61077	1	2 g/kg/gün
Pippin	60870	1	2 g/kg/gün
Sealia	2056	1	2 g/kg/gün
Spinner	38542	1	2 g/kg/gün
Suzy Q	38518	1	2 g/kg/gün
Thelma	61075	1	2 g/kg/gün

Kan Hacmi İndeksi. Kan hacmi indeksi (BVI) T1-dinamik MRI ve kontrast madde (Gd DTPA-BMA, Omniscan®) kullanılarak beyin yapısı içindeki kan hacmini ölçtü. BVI'lar aşağıdaki dört bölge için ölçüldü:

- 5 (1) prefrontal-frontal bölge, (2) talamus, (3) hipokampus ve (4) beyincik (serebellum).

BVI'lar denek için değişken olarak işlev gören, bölge (prefrontal-frontal kortekse karşı talamusa karşı hipokampüse karşı beyincik) ile birlikte tekrarlı ölçümler ANOVA ve denekler arası değişken olarak işlev gören grup (0 g/kg/güne karşı 1 g/kg/güne karşı 2 g/kg/gün) kullanılarak analiz edildi.

- 10 Kan hacminde bölgeye spesifik farklılıklar görüldü. Prefrontal-frontal korteks en büyük indekse (en fazla kan hacmine) sahip olmakla birlikte, talamus en küçük kan hacmine sahipti. BVI gruplar arasında da farklıydı. 2 g/kg/gün grubunda 0 g/kg/gün grubundakinden anlamlı şekilde daha az kan hacmi vardı (**Şekil 26**).

- 15 **Kan Kaçağı İndeksi.** Kan kaçağı indeksi (BLI) beyinden dışarı kanın kaçak yapmasını ölçtü. BLI, uygulanan toplam miktarın bir fonksiyonu olarak serebrovasküler sistem içerisindeki kontrast madde miktarını belirlemek için, T1-dinamik MRI ve kontrast madde (Gd DTPA-BMA, Omniscan®) kullanılarak tekrarlı görüntülerin alınması yoluyla tespit edildi.

- 20 BLI'lar dört bölge için ölçüldü: (1) prefrontal-frontal bölge, (2) talamus, (3) hipokampus ve (4) beyincik.

BLI, denek için değişken olarak işlev gören bölge (prefrontal-frontal kortekse karşı talamusa karşı hipokampüse karşı beyincik) ile birlikte tekrarlı ölçümler ANOVA ve denekler arası değişken olarak işlev gören grup (0 g/kg/güne karşı 1 g/kg/güne karşı 2 g/kg/gün) kullanılarak analiz edildi.

- 25 BVI'ya benzer şekilde, prefrontal-frontal korteks en fazla kaçağa ve talamus en az

kaçağa sahip olmak üzere, bölgeye spesifik bir etki de görüldü. Kan kaçağı ölçümünde tedavi etkileri de barizdi.

2 g/kg/gün grubunda kontrol grubundan anlamlı şekilde daha az kaçak vardı (**Şekil 27**). Bu bulgular yüksek doz hayvanlarının beyinlerindeki kan akışının beynin uygunsuz bölgelerine kaçak yapmadıklarını ortaya koymaktadır.

Kan-Beyin Bariyeri İndeksi. Kan-beyin bariyeri indeksi (BBBI) bir beyin yapısındaki kan beyin bariyeri kaçağını ölçtü. Daha yüksek skorlar beyin içerisine kan beyin bariyeri yoluyla daha fazla kaçağın göstergesidir. BBBI T1-dinamik MRI ve kontrast madde (Gd DTPA-BMA, Omniscan®) kullanılarak ölçüldü. BBBI'lar aşağıdaki dört bölge için ölçüldü: (1) prefrontal-frontal bölge, (2) talamus, (3) hipokampus ve (4) beyincik.

BBBI'lar denek için değişken olarak işlev gören bölge (prefrontal-frontal kortekse karşı talamusa karşı hipokampüse karşı beyincik) ile birlikte tekrarlı ölçümler ANOVA ve denekler arası değişken olarak işlev gören grup (0 g/kg/güne karşı 1 g/kg/güne karşı 2 g/kg/gün) kullanılarak analiz edildi.

Hiçbir bölgesel farklılık gözlenmemesine rağmen, marjinal olarak anlamlı bir tedavi etkisi vardı. 2 g/kg/gün grubunda hem 1 g/kg/gün hem de 0 g/kg/gün hayvanlardan daha az BBB kaçağı vardı (**Şekil 28**).

Bölgesel Serebral Kan Hacmi. Bölgesel serebral kan hacmi indeksi (rCBVI) T2-perfüzyon MRI ve kontrast madde (Gd DTPA-BMA, Omniscan®) kullanılarak bir beyin yapısı içerisindeki bölgesel serebral kan hacmini ölçtü. rCBVI hem gri hem de beyaz cevher için ölçüldü.

rCBVI'lar denek içi değişken olarak işlev gören doku tipi (griye karşı beyaz) ile birlikte tekrarlı ölçümler ANOVA kullanılarak ve denekler arası değişken olarak işlev gören grup (0 g/kg/güne karşı 1 g/kg/güne karşı 2 g/kg/gün) kullanılarak analiz edildi.

2 g/kg/gün hayvanlar 0 g/kg/gün hayvanlardan daha büyük rCBV'ye sahip olmak üzere, marjinal olarak anlamlı bir tedavi etkisi görüldü (**Şekil 29**).

ÖRNEK 6

MCT'nin Uyardığı Metabolik Değişikliklerin NMR-Bazlı Beslenme Metabolomiği

Kontrol diyeti kullanılarak köpek çalışmalarından gelen numuneler ve günde kg vücut ağırlığı başına 1 g veya 2 g'daki MCT ile gelenler, metabonomik değişiklikleri tespit etmek için NMR kullanılarak analiz edildi. Metabonomik (bazen metabolomik olarak da anılmaktadır) fizyolojik uyaranlar veya genetik manipülasyon gibi değişikliklere karşı canlı

sistemlerin dinamik çoklu-parametrelili metabolik yanıtının nicel (kantitatif) ölçümünün çalışmasıdır. Herhangi verilen hücrenin, dokunun, organın veya organizmanın herhangi zaman noktasındaki veya zaman içerisindeki metabolik profili bu teknoloji ile gerçekleştirilebilir. Farklılıkları ve tedavi etkilerini keşfetmeye yardımcı olmak için güçlü istatistiksel analiz yöntemleri kullanılır. Genel olarak ve burada uygulanan istatistiksel analizle hem ana bileşen analizi (PCA) gibi denetimsiz analizleri hem de kısmi en küçük kareler diskriminant (ayrıt edici) analizi (PLS-DA) ve ortogonal kısmi en küçük kareler diskriminant analizi (O-PLS-DA) gibi denetimli analizleri içermektedir. PCA ilk olarak sapkın değerleri tespit etmek için kullanıldı. PLS-DA, tarif edilen sınıflara korele olmayan metabolik bilgilerin filtrelenmesi için kullanılırken, metabolik yorum için faydalı kümelenmelere de izin veriyordu. X-matrisi (NMR-spektrumları) ve Y-matrisi (tedavi sınıfı veya test edilmekte olan zaman noktası) üç kısma ayrılacak şekilde, birincisi X ve Y için ortak, ikincisi spesifik X varyasyonu içeren ("yapı paraziti (gürültüsü)" ve üçüncü kısmı rezidüel (kalıntı) varyans içeren, ileri saflaştırma için O-PLS-DA kullanıldı. Verilerin O-PLS-DA yüklemesi daha iyi tahmini yorumlara ve çalışılmakta olan metabolik etkilerin daha doğru yorumlanmasına olanak sağlamaktadır.

Kümelerin/grupların ve benzerinin ayrılmasından sorumlu olan bileşikler tespit etmek için yükleme noktaları oluşturuldu. Kullanılan yazılım Matlab ve Simca P+11'i içeriyordu.

Bruker Avance-600 spektrometrede 660.22 MHz'de geleneksel ¹H-NMR kullanarak plazma numuneleri ölçüldü. Numuneler rastgele sırayla ölçüldü.

Aşağıdaki kazanım parametreleri uygulandı:

NOESY-saturasyon öncesi: D-90°-t₁-90°- serbest indüksiyon gecikmesi (FID) kazanmakta olup; burada D1 su rezonansının seçici şekilde ışınladığı gevşeme gecikmesidir (2.0 sn) ve t₁ 3 msaniyelik sabit aralıktır. Karıştırma sırasında ikinci zaman için su rezonansı ışınladı (tm, 100 msn).

Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG): D₁[-90°-(T-180°- T)_n-FID]. Spin-eko döngü zamanı (2n T) 64 ms'de ayarlandı. 2.0 sn'lik gevşeme süresi uygulandı.

Spektrumların işlenmesi için, NOESY saturasyon öncesi veri seti için Fourier transformasyonu ve CPMG veri seti için 1.0 Hz öncesinde, FID'ler 0.3 Hz'lik hat genişlemesine (LB) karşılık gelen bir üssel (eksponansiyel) fonksiyonla çarpıldı. Kazanılan her bir spektrum, TOPSPIN (sürüm 1.3., Bruker, Karlsruhe, Almanya) kullanılarak doğru simleme ve su supresyonunun ardından faz ve başlangıç bozulmaları açısından düzeltme

için görsel olarak kontrol edildi. 5.23 ppm’de glikozun alfa anomerik protonun ikili sinyali kullanılarak, kimyasal kayma için kalibrasyon gerçekleştirildi.

AMIX görüntüleyici (Sürüm 3.6.8, Bruker) kullanılarak zirve ataması yapıldı. Yukarıda tarif edilen istatistiksel analize tabi tutulmadan önce fazlama, başlangıç ve kalibrasyon operasyonları yapılarak spektrumlar işlendi.

O-PLS-DA analizinin seçilen sonuçlar Şekiller 30, 31 ve 32’de gösterilmektedir. Şekillerde görülebileceği gibi, her bir hayvan isme göre tespit edildi, kümeler en iyi olarak renk şeklinde görüntülenebilmektedir. Şekiller 30 ve 31’in her birisi aynı temel bileşen analizini göstermektedir, bununla birlikte Şekil 30 0,1 ve 2 g MCT doz tedavisi grubunun her birisi için verilere sahip olmakla birlikte, burada Şekil 31 yalnızca 0 ve 2 g MCT doz tedavileri için veriler göstererek basitleştirilmektedir. Daha az kalabalık nokta üzerinde ayrımı görmek daha kolaydır. Şekil 32, ana bileşenlerin farklı bir seti açısından kontrol grubu (0 g MCT) ve yüksek doz (2 g MCT) için verileri göstermektedir.

Veriler metabolomik çalışmadan aşağıdaki çıkarımların yapılmasına olanak sağladı:

Diyetle MCT takviyesi, alanin, dallı zincirli amino asitler, lipoproteinler, doymamış yağ asitleri, ve ürenin konsantrasyonlarında bir azalmayla sonuçlanmaktadır. MCT takviyesi keton cisimlerinde (β -hidroksibütirat, asetoasetat ve aseton) beklenen artışla sonuçlandı. Glutamin ve fenilalaninde de bir artışla sonuçlandı. Ayrıca lipoproteinler, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) ve şilomikronlarda azalma ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) ve sitratta bir artış da gözlemlendi. Çalışmanın zaman seyri boyunca ek değişiklikler belirtildi. Zamanla birlikte artanlar metabolitler izobütirik asit, asetik asit, sitrik asit ve 3.39 ppm’de bir sinyaldi. Diğer taraftan, laktat zamanla azaldı.

Sonuç olarak, hem tedavi grubunun bir fonksiyonu olarak hem de zamanın fonksiyonu olarak metabolomik verileri, uzun süre diyetle MCT almakta olan hayvanlarla ilgili metabolik değişikliklerin daha derinlemesine anlaşılması açısından değerliydi. Davranışsal, motor ve bilişsel fonksiyon verileri ve temel kan kimyası analizleriyle birlikte, böyle bir uzun süreli takviye yoluyla değişikliklerin ayrıntılı bir tablosu elde edilebilir.

ÖRNEK 7

Kediler Yaşla Bağlantılı Bilişsel Düşüş Göstermektedir

Bilişsel fonksiyonun/düşüşün faydalı bir modelinin diğer hayvanlarda geliştirilip geliştirilemeyeceğinin tespit edilmesiyle de ilgilenildi. Kedilerde davranış belirtilerindeki ve beyin patolojisindeki yaşla bağlantılı değişiklikler rapor edildi. Bununla birlikte, kedilerin yaşla bağlantılı bilişsel düşüşe uğradığı yönünde sınırlı kanıtlar bulunmaktadır. Hem

köpeklerde hem de insanlarda yaşlanmanın erken döneminde yürütme (icra) fonksiyonu bozulmuştur. Mevcut çalışmada, yaşla bağlantılı bilişsel değişiklikleri incelemek için üç farklı yaş grubundan kedilerin t-labirent testindeki performansı araştırıldı. Çalışma hipotezi, yürütme fonksiyonunun bir ölçüsü olan geri öğrenmedeki performansın kedilerde artan yaşla birlikte düşeceği şeklindeydi.

Materyaller ve Yöntemler:

Denekler yaşa dayalı olarak üç gruba ayrılan 25 ev kedisiydi. Yetişkin grup 3.04 ile 4.17 yaşları arasındaki 10 denekten, yaşlı grup 7.69 ile 9.03 yaşları arasındaki 7 kediden ve ileri yaşlı grup 10.91 ile 15.05 yaşları arasındaki 8 kediden meydana geliyordu. t-labirent dört farklı alanı bulunan ahşap bir aparatı; başlangıç kutusu, koşu yolu ve iki hedef kutusu. Bir çalışmanın başlangıcında, deneğin başlangıç alanını terk etmesine ve hem sağa hem de sola çatal yapan koşu yoluna girmesine izin verildi. Denek koşu yolundan sonraki iki hedef kutusundan birisine girdiği zaman bir tercih yaptı (sol veya sağ).

Mevcut çalışmada, denekler üç fazda test edildi. Birinci faz, deneğin tercihinin en sık girilen hedef kutusuna göre belirlendiği tek gündü. Ayırt etme fazı olan ikinci faz sırasında, deneklerin labirente girmeleri gerekiyordu ve yalnızca tercih edilen tarafı seçtikleri zaman ödüllendirildiler. Denekler %80'den daha fazla doğru tercihle öğrenme kriterine ulaşınca, denekler geri dönme fazı olan üçüncü faza geçti. Bu fazda, doğru tercih deneğin seçmediği taraf olacak şekilde, ödüllendirilen taraf değiştirildi. Daha sonra kediler öğrenme kriterlerine ulaşmaya kadar test edildi. Ayırt etme ve geri dönüşteki hatalar, denek arası değişken olarak yaş grubu ile ve denek içi değişken olarak test fazı ile, tekrarlı ölçüm ANOVA kullanılarak analiz edildi.

Sonuçlar:

Sonuçlar Tablo 7.1'de gösterilmektedir. Gösterilen sonuçlar, çalışmanın belirtilen her bir fazında (örneğin, ayırt etme (DISC) geri dönüş (REV), vs.) hayvan tarafından yapılan hataların sayısıdır. Başlangıç analizinde anlamlı faz ve yaş etkileri bulundu. Beklendiği gibi, kediler geri dönüşte ayırt etmeye göre daha fazla hata yaptı. Gözlenen yaş etkisi, genç gruba kıyasla yaşlı ve ileri yaşlı gruplardaki genel hatalarda artış gösterdi. Ek olarak, genç hayvanlara kıyasla yaşlı ve ileri yaşlı kedilerde artmış hatalarla kanıtlanan şekilde, yaş-grup ile test fazı arasında marjinal olarak anlamlı etkileşim bulundu. Ayırt etme testlerinde hiçbir farklılık bulunmadı. Şekil 33 T-Labirent görevi için Yetişkin karşı İleri Yaşlı kedilerin analizini göstermektedir. Grafikteki "İleri Yaşlı Kediler", Tablo 7.1'deki "Yaşlı" ve "İleri Yaşlı" kedilerin birleşik sonuçlarıdır.

Tartışma ve Karar:

Çalışma, diğer türler gibi, yürütme fonksiyonunun kedilerde yaşla birlikte bozulduğunu gösterdi. Ek olarak, bu bozulma kedi yaşlanmasında görece erken dönemde meydana gelmektedir. Çalışma, kedilerin yaşlanmayla birlikte yaşa bağımlı bilişsel düşüş gösterdiğini ve yaşlı kedilerde gözlenen davranış değişikliklerinin bilişsel fonksiyondaki değişikliklere ve beyin yaşlanmasına bağlı olabileceği hipotezini desteklemektedir.

Tablo 7.1 Yaşla Bağlantılı Bilişsel Fonksiyonun Kedi Modeli İçin Hata Verileri

5 Kedilerde Bilişsel Fonksiyon Üzerine Yaşın Etkisi

ÇALIŞMA #: CCT2-06-7871: ÇALIŞMA GÜNCELLEMESİ

Bilişsel Veriler

T-Labirent Öğrenme ve Geri Dönme • Hatalar

ADIRLTCAT	AGE	DISC	REV	RR1	RR2	RR3	RR4	RR5	RR6	Total # of RR
Angel	5.04	10.00	20.00	14.00	8.00	8.00	2.00	4.00	1.00	4
Audrey	4.17	4.00	20.00	18.00	20.00	2.00	8.00	8.00	1.00	4
Cindy	3.30	10.00	8.00	11.00	8.00	2.00	3.00	---	---	4
Dolly	3.40	1.00	14.00	18.00	20.00	14.00	8.00	---	---	4
General Taz	3.62	8.00	15.00	20.00	8.00	1.00	7.00	4.00	---	5
Ginger	3.71	3.00	10.00	14.00	12.00	18.00	3.00	4.00	---	5
Kimber	3.15	12.00	11.00	1.00	15.00	11.00	10.00	---	---	4
Princess	3.78	1.00	14.00	14.00	18.00	7.00	4.00	---	---	5
Palmer	2.10	0.00	14.00	21.00	12.00	3.00	1.00	1.00	---	3
Tiger	2.40	24.00	14.00	14.00	---	---	---	---	---	1
AVERAGE	3.60	8.55	22.85	16.40	14.50	8.33	5.56	4.00	2.00	4.20
SEM	0.11	2.82	2.76	2.85	2.71	1.52	1.87	1.80	---	0.42

OLORCAT	AGE	DISC	REV	RR1	RR2	RR3	RR4	RR5	RR6	Total # of RR
Alma	4.03	17.00	42.00	24.00	7.00	---	---	---	---	2
Happy	10.91	0.00	58.00	---	---	---	---	---	---	---
Melanie	7.00	0.00	101.00	70.00	3.00	---	---	---	---	2
Melanie	8.79	1.00	71.00	---	---	---	---	---	---	---
Yvonne	7.76	8.00	60.00	20.00	---	---	---	---	---	---
Stella	7.16	24.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	5
Sierra	7.26	10.00	14.00	7.00	6.00	6.00	5.00	3.00	---	5
Theresa	4.72	0.00	10.00	20.00	21.00	3.00	---	---	---	1
AVERAGE	8.48	8.73	48.79	18.67	6.08	4.33	4.50	4.00	0.80	2.60
SEM	0.28	3.01	18.72	4.65	3.01	0.88	0.80	0.80	---	0.81

STATION CAT	AGE	DISC	REV	RR1	RR2	RR3	RR4	RR5	RR6	Total # of RR
Shirley	12.40	24.00	12.00	---	---	---	---	---	---	---
Constance	12.78	0.00	14.00	24.00	28.00	---	---	---	---	2
Irma	12.86	0.00	24.00	---	---	---	---	---	---	---
Jessie	12.72	0.00	20.00	11.00	---	---	---	---	---	---
Kimberly	10.00	0.00	---	---	---	---	---	---	---	---
Buffy	12.35	11.00	---	---	---	---	---	---	---	---
AVERAGE	12.65	0.00	20.00	21.00	---	---	---	---	---	2.00
SEM	0.37	3.40	10.18	7.85	---	---	---	---	---	---

10

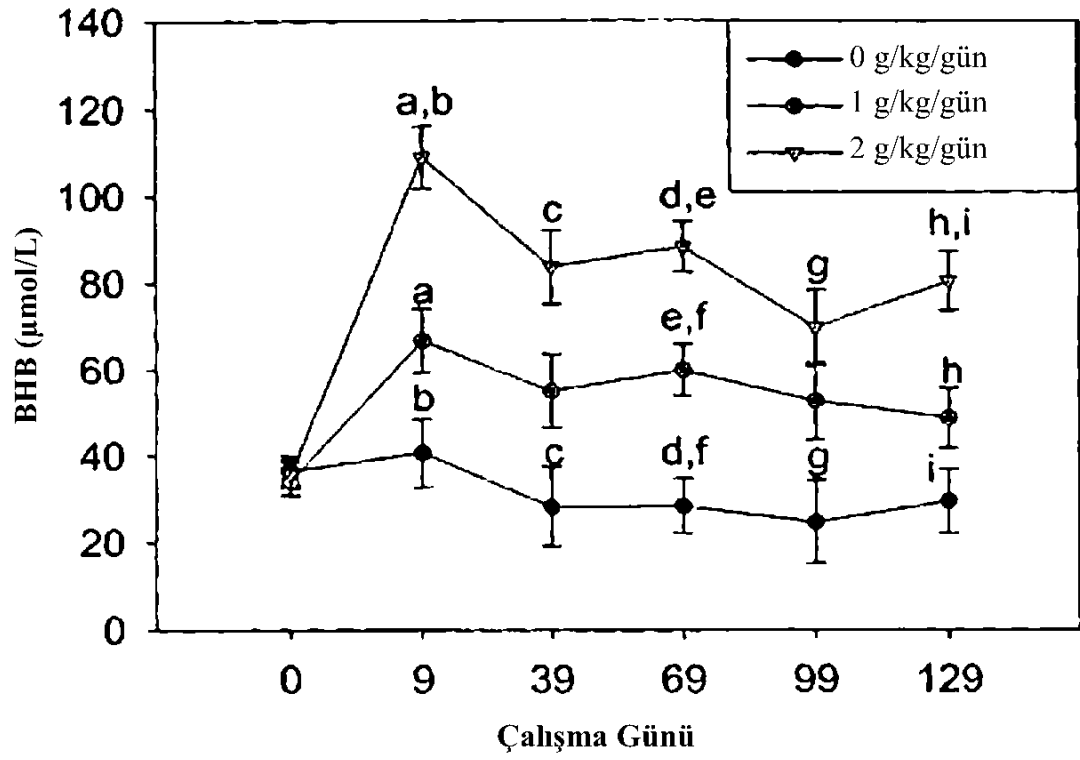
Referanslar:

1. Adams B, Chan ADF, Callahan H, Siwak CT, Tapp D, Ikeda-Douglas C, Atkinson P, Head E, Cotman CW, and Milgram NW (2000a) Spatial learning and memory in the dog as a model of cognitive aging. Behavioural Brain Res. 108:47-56.
- 15 2. Adams B, Chan A, Callahan H, and Milgram NW (2000b) The canine as a model of aging and dementia: recent developments. Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry 5:675-692.
3. Chan ADF, Nippak P, Murphey H, Ikeda-Douglas C, Muggenburg B, Head E, Cotman

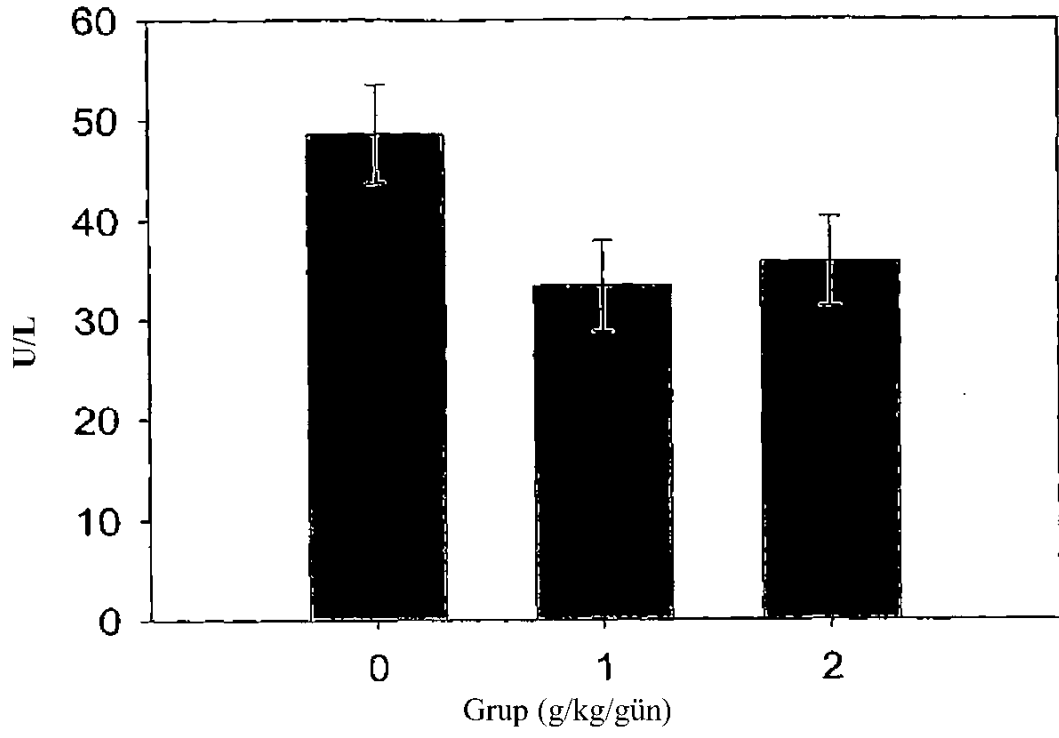
- CW, Milgram NW (2002) Visuospatial impairments in aged canines: the role of cognitive-behavioral flexibility. *Behavioral Neurosci.* 116:443-454.
4. Cotman CW and Berchtold NC (2002) Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.* 25:295-301.
 5. Cummings BJ, Head E, Ruehl W, Milgram NW, and Cotman CW. (1996) The canine as an animal model of human aging and dementia. *Neurobiol. Aging* 17:259-268.
 6. Dimakopoulos AC and Mayer RJ (2002) Aspects of neurodegeneration in the canine brain. *J. Nutr.* 132:1579S-82S.
 7. Drzezga A, Riemenschneider M, Strassner B, Grimmer T, Peller M, Knoll A, Wagenpfeil S, Minoshima S, Schwaiger M, and Kurz A. (2005) Cerebral glucose metabolism in patients with AD and different APOE genotypes. *Neurology.* 64:102-7.
 8. Finch CE, and Cohen DM (1997) Aging, metabolism, and Alzheimer disease: review and hypotheses. *Exp. Neurol.* 143:82-102.
 9. Hoyer S (1990) Brain glucose and energy metabolism during normal aging. *Aging (Milano)* 2:245-58.
 10. London ED, Ohata M, Takei H, French AW, Rapoport SI (1983): Regional cerebral metabolic rate for glucose in beagle dogs of different ages. *Neurobiol Aging* 4:121-126
 11. Munch G, Schinzel R, Loske C, Wong A, Durany N, Li JJ, Vlassara H, Smith MA, Perry G, and Riederer P. (1998) Alzheimer's disease--synergistic effects of glucose deficit, oxidative stress and advanced glycation end products. *J. Neural. Transm.* 105:439-61.
 12. Petrells JR, DeCarli C. Dagli M, Grandin CB, Duyn JH, Frank JA, Hoffman EA, Theodore WH (1998) Age-related vasodilatory response to acetazolamide challenge in healthy adults: a dynamic contrast-enhanced MR study. *Am. J. Neuroradiol.* 19:39-44.
 13. Reger MA, Henderson ST, Hale C, Cholerton B, Baker LD, Watson GS, Hyde K, Chapman D, and Craft S. (2004) Effects of beta-hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiol Aging.* 25:311-4.
 14. Siwak CT, Tapp PD, and Milgram NW (2001) Effect of age and level of cognitive function on spontaneous and exploratory behaviors in the beagle dog. *Learning & Memory.* 8:317-25.

15. Siwak CT, Tapp PD, Zicker SC, Murphey HL, Muggenburg BA, Head E, Cotman CW, and Milgram NW (2003) Locomotor activity rhythms in dogs vary with age and cognitive status. *Behavioral Neurosci.* 117:813-24.
- 5 16. Small GW, Ercoli LM, Silverman DH, Huang SC, Komo S, Bookheimer SY, Lavretsky H, Miller K, Siddarth P, Rasgon NL, Mazziotta JC, Saxena S, Wu HM, Mega MS, Cummings JL, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Roses AD, Borrio JR, and Phelps ME. (2000) Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 97:6037-42.
- 10 17. Spilt A, Weverling-Rijnsburger A.W, Middelkoop HA, van Der Flier WM, Gissekloo J, de Craen AJ, Bollen EL, Blauw GJ, van Buchom MA, Westendorp RG (2005) Late-onset dementia: structural brain damage and total cerebral blood flow. *Radiology* 236:990-995.
- 15 18. Su M-Y, Head E, Brooks WM, Wang Z, Muggenburg BA, Adam GE, Sutherland RJ, Cotman CW and Nalcioglu O. (1998) MR imaging of anatomic and vascular characteristics in a canine model of human aging. *Neurobiol. Aging* 19:479-485.
19. Swaab DF, Lucassen PJ, Salehi A, Scherder EJ, van Someren EJ, and Verwer RW. - (1998) Reduced neuronal activity and reactivation in Alzheimer's disease. *Prog. Brain Res.* 117:343-77.
- 20 20. Tapp PD, Chu Y, Araujo JA, Chiou JY, Head E, Milgram NW, Su MY (2005) Effects of scopolamine challenge on regional cerebral blood volume. A pharmacological model to validate the use of contrast enhanced magnetic resonance imaging to assess cerebral blood volume in a canine model of aging. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 29:399-406.
- 25 21. Tapp PD, Siwak CT, Estrada J, Muggenburg BA, Head E, Cotman CW, and Milgram NW (2003) Size and reversal learning in the Beagle dog as a measure of executive function and inhibitory control in aging. *Learning and Memory* 10:64-73.
22. VanItallie TB and Nufert TH (2003) Ketones: metabolism's ugly duckling. *Nutr. Rev.* 61:327-41.
- 30 23. Wardlaw JM, Sandercock PAG, Dennis MS, Starr J (2003) Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for Lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke* 34:806-812.

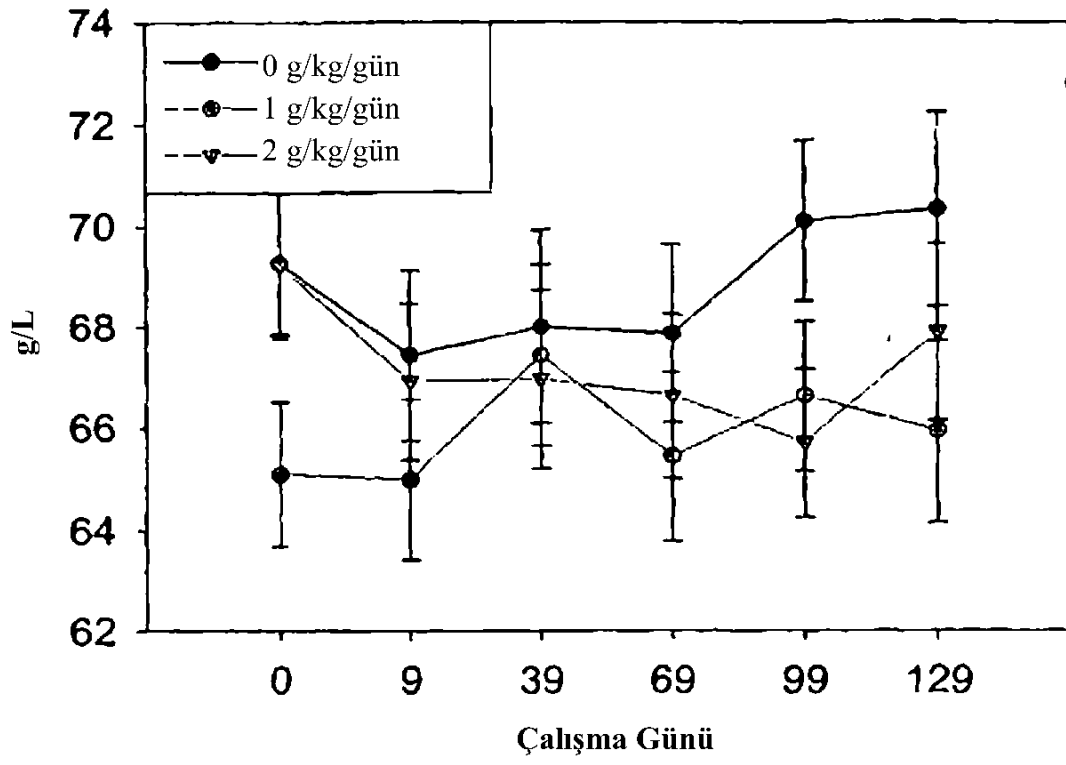
ŞEKİL 1



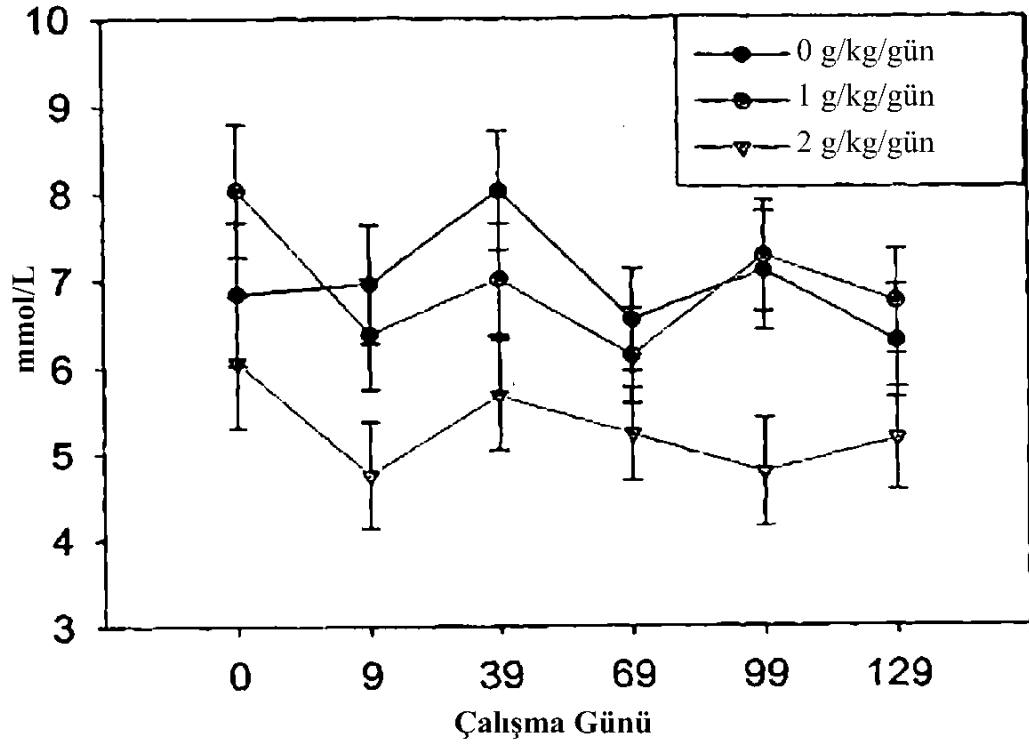
ŞEKİL 2



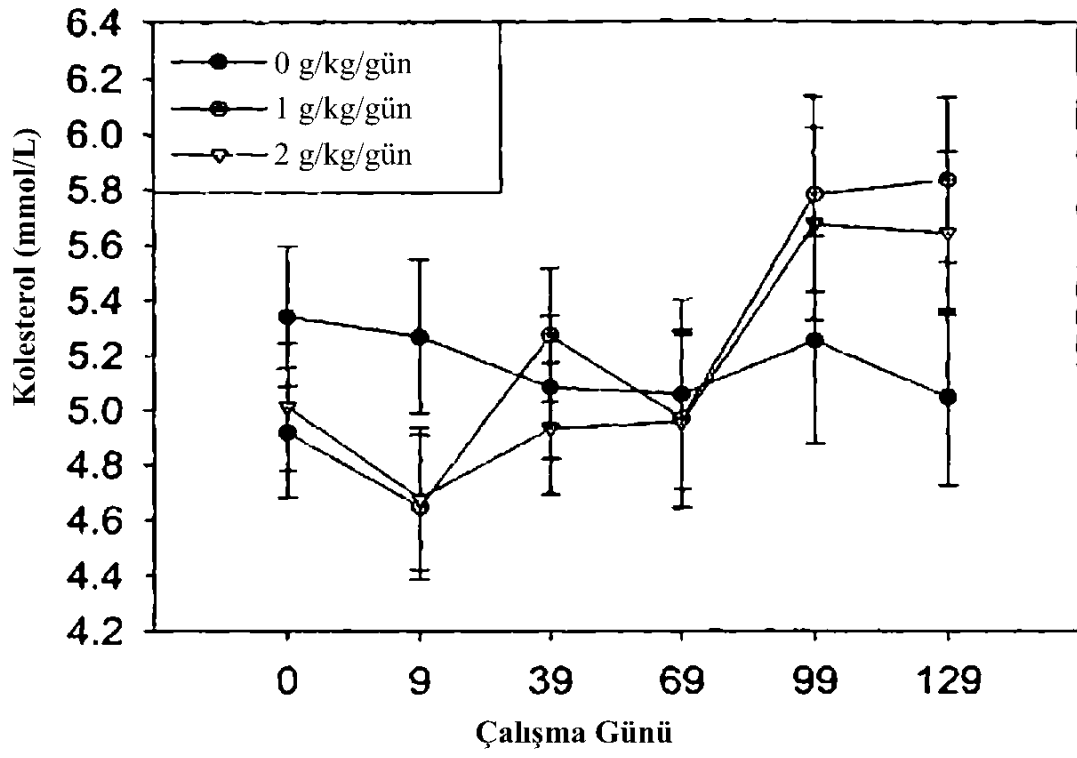
ŞEKİL 3



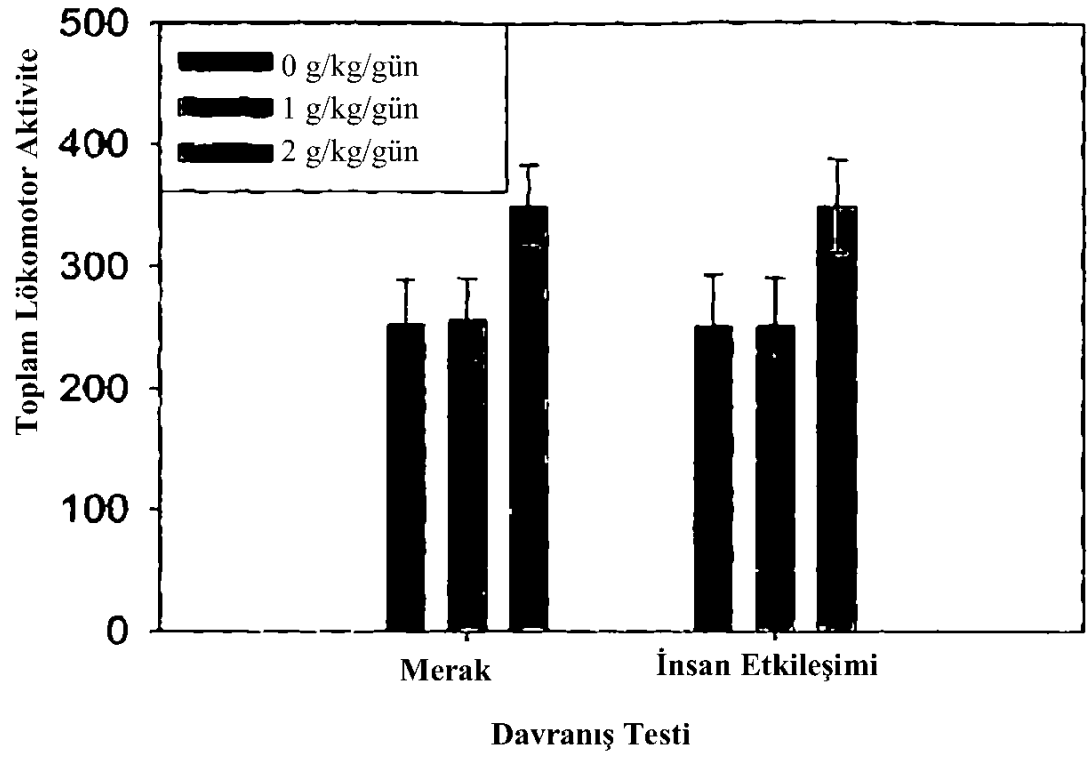
ŞEKİL 4



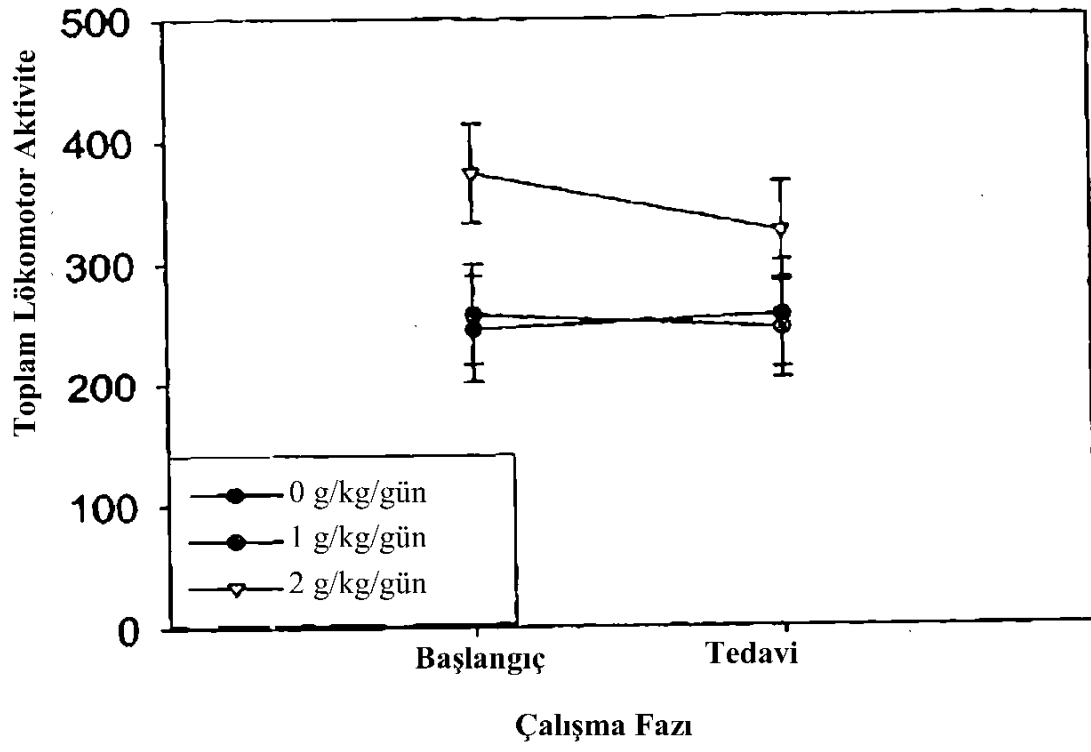
ŞEKİL 5



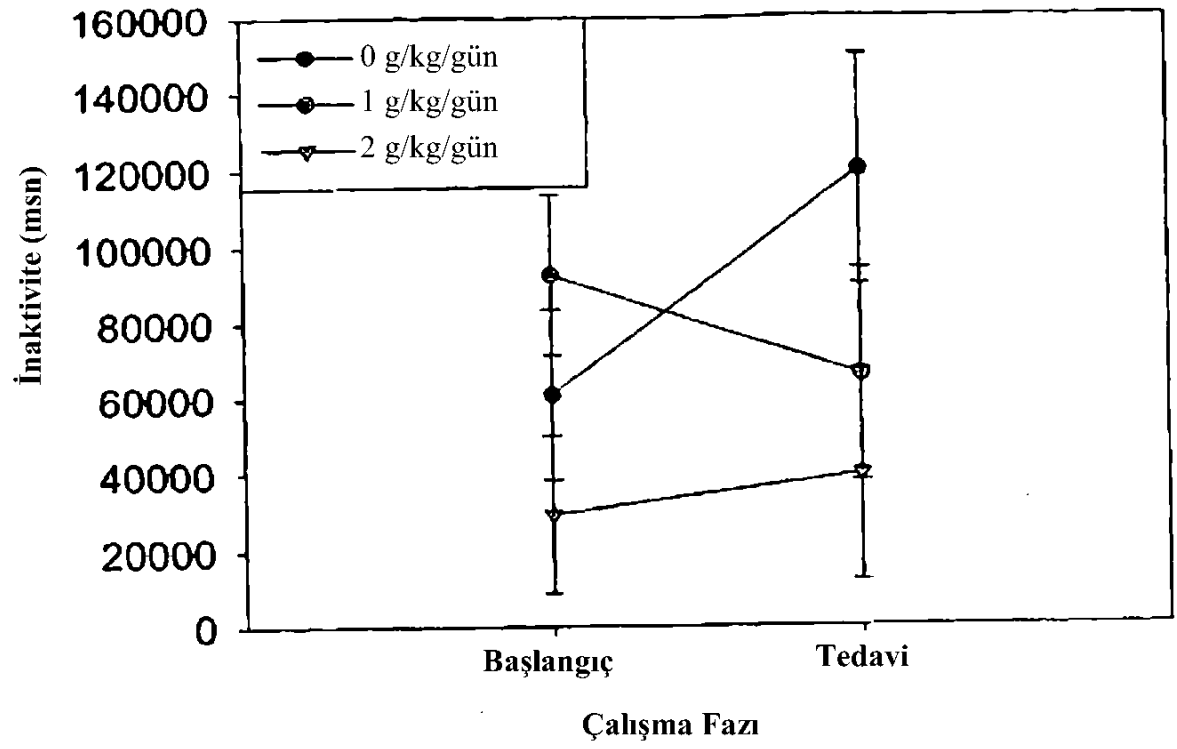
ŞEKİL 6



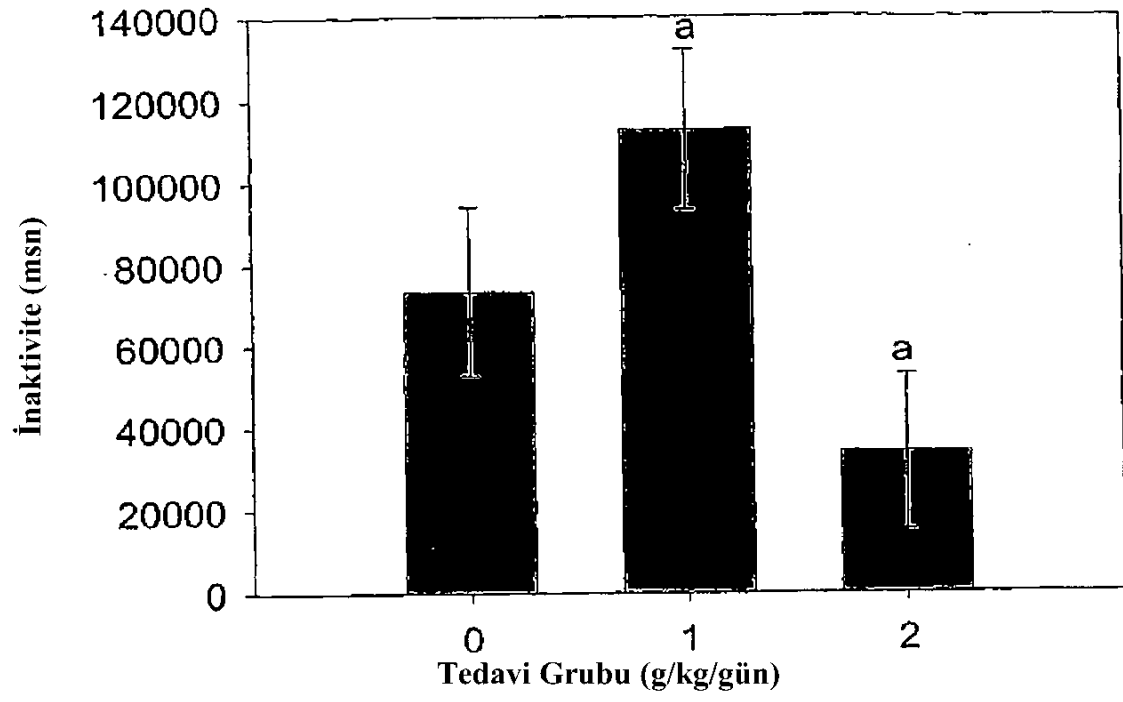
ŞEKİL 7



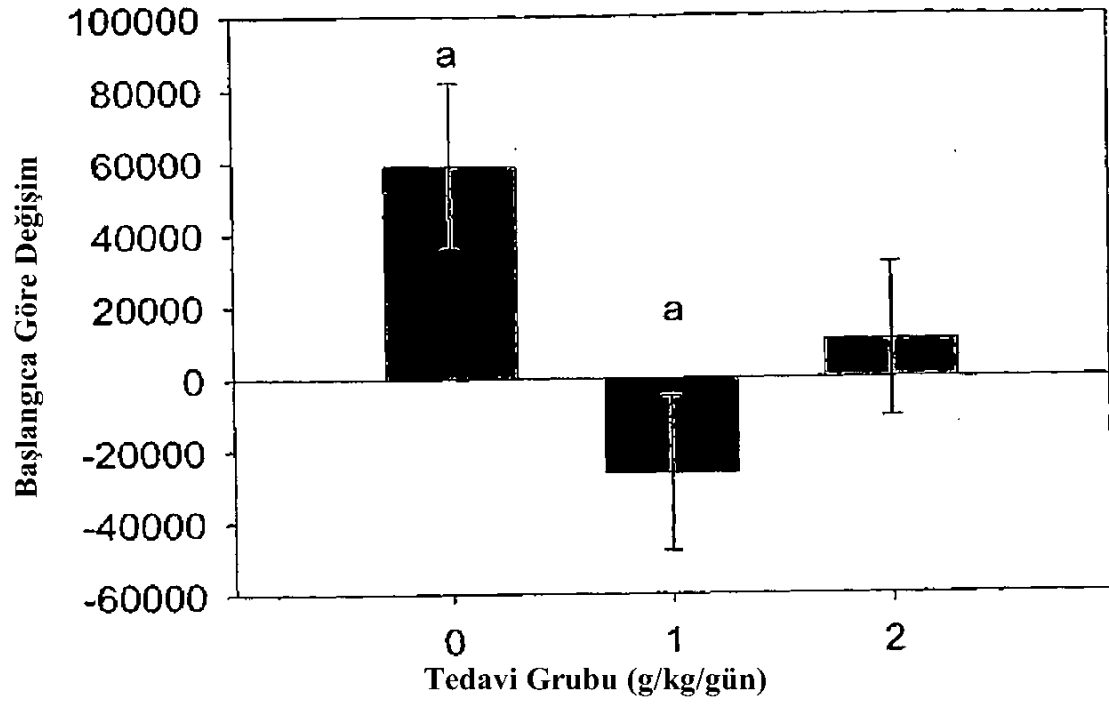
ŞEKİL 8



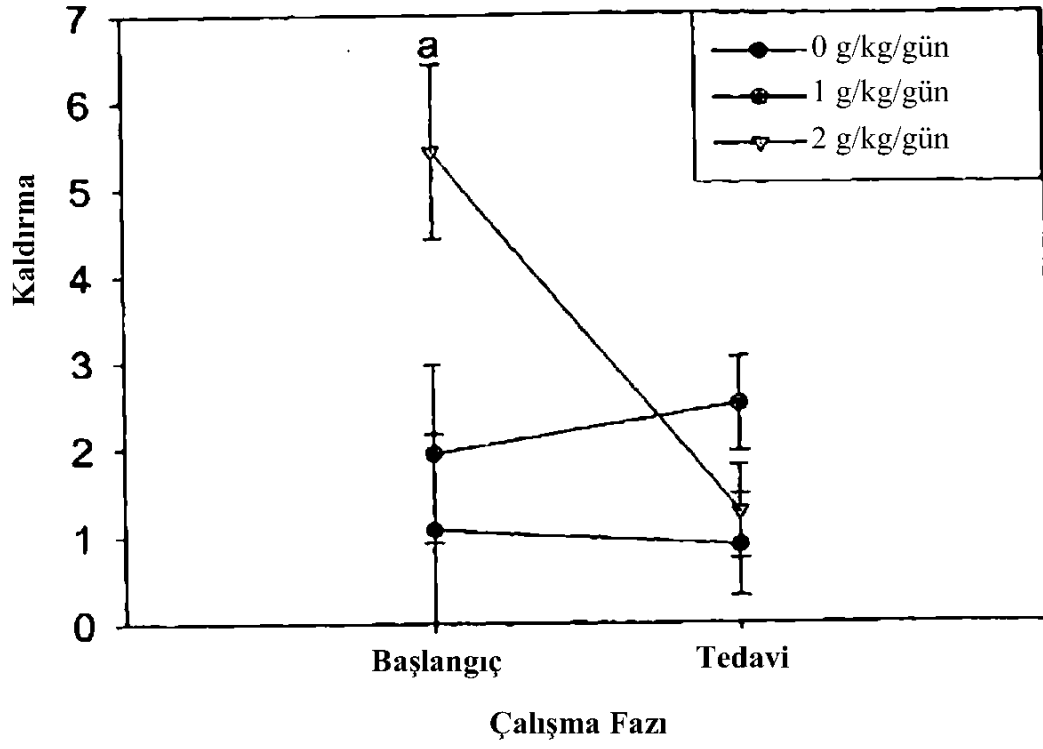
ŞEKİL 9



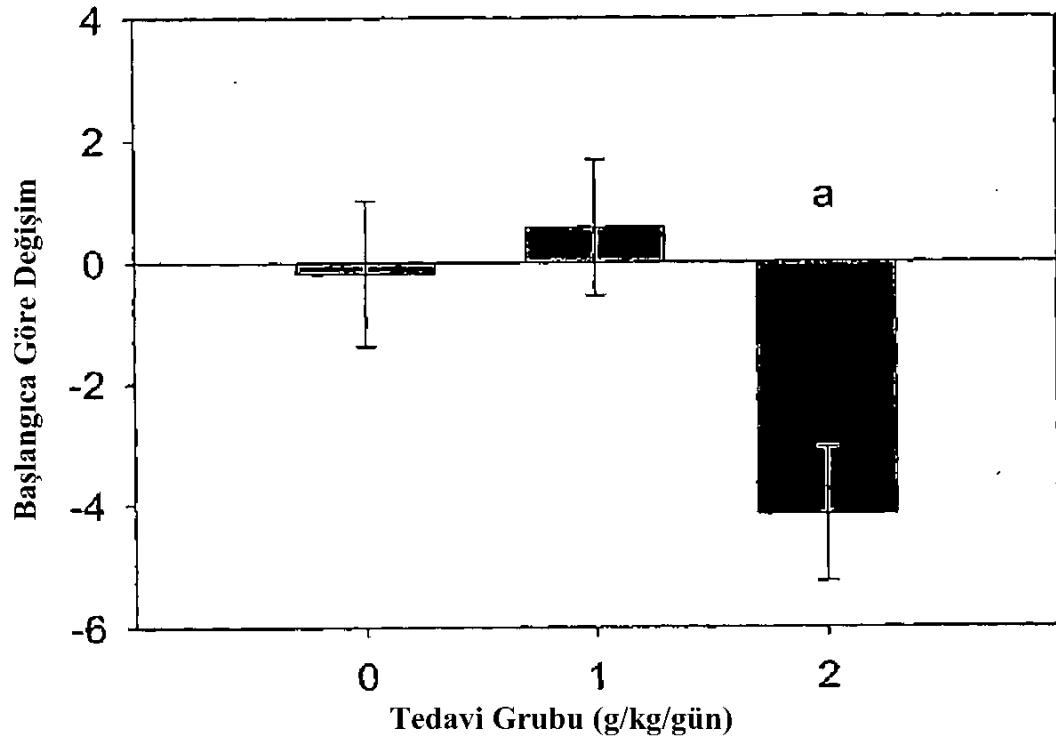
ŞEKİL 10



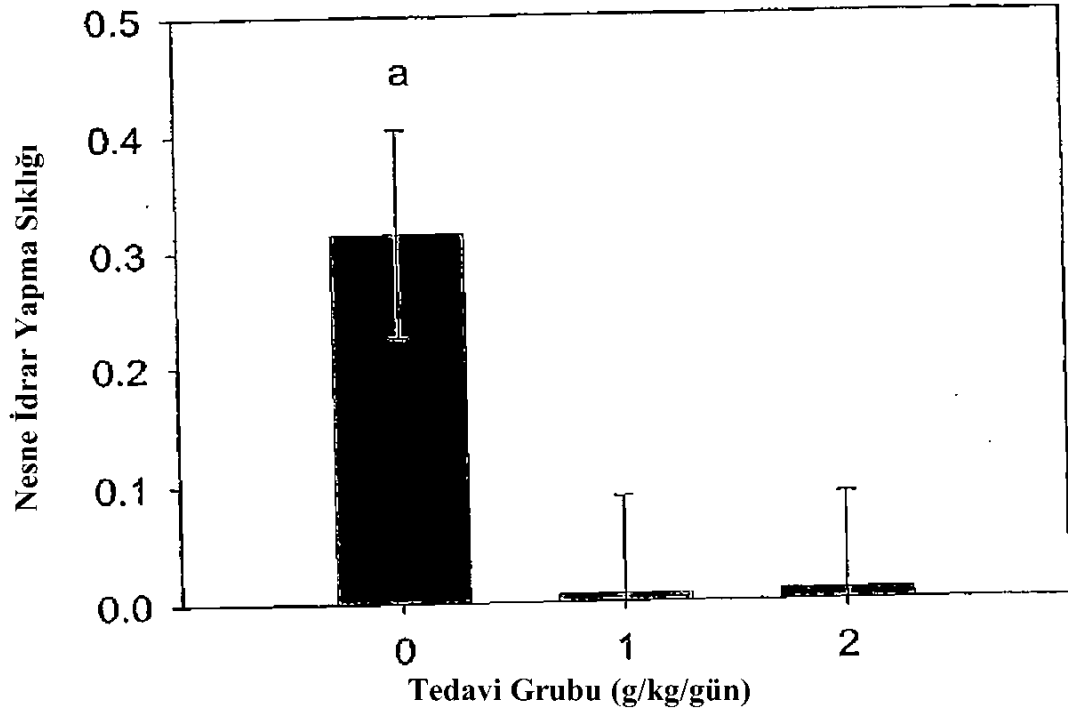
ŞEKİL 11



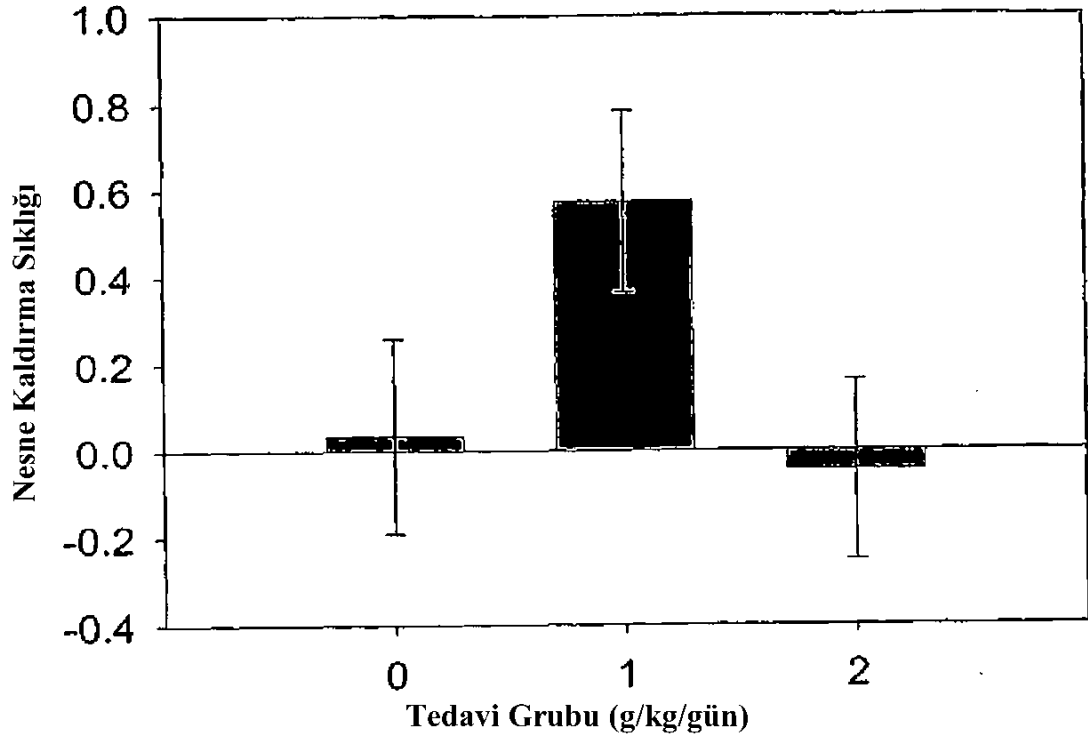
ŞEKİL 12



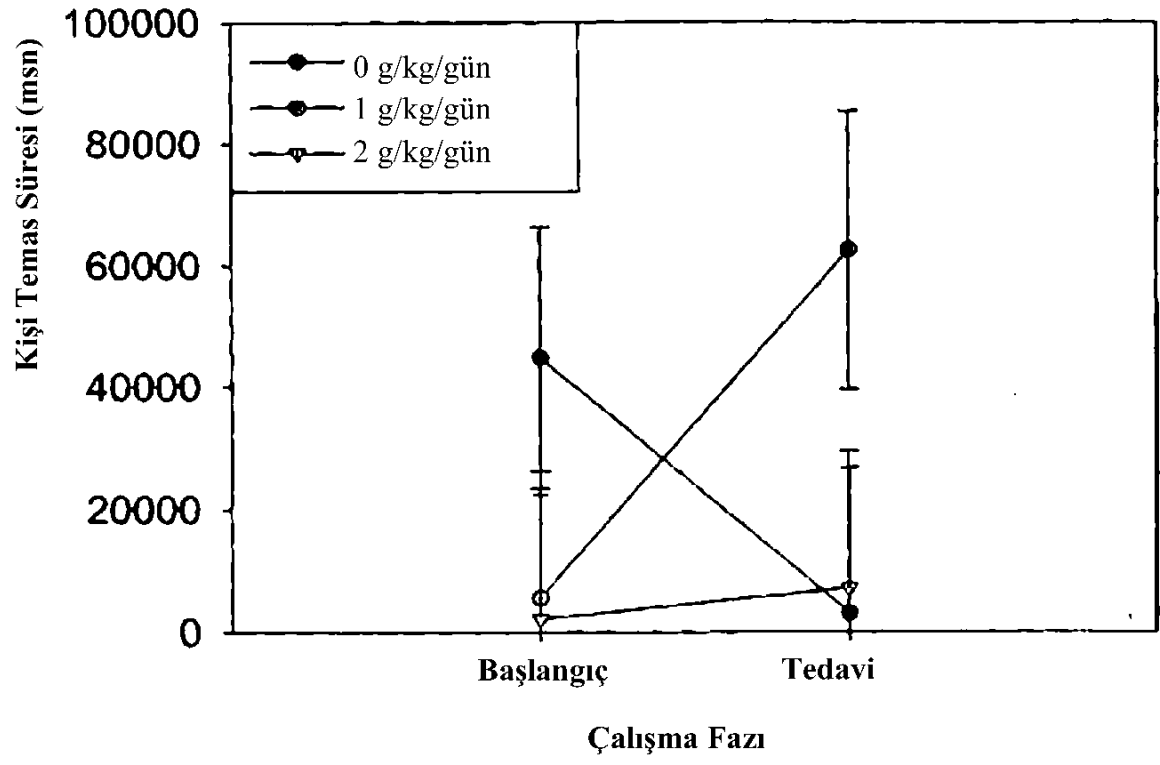
ŞEKİL 13



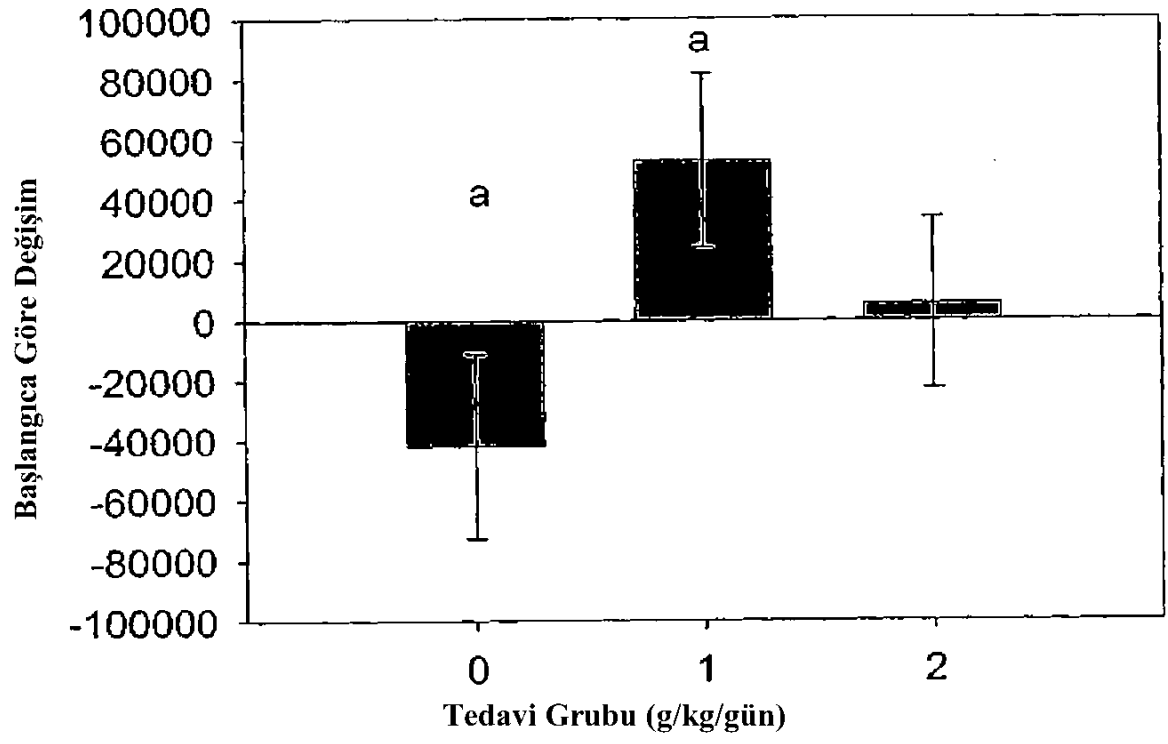
ŞEKİL 14



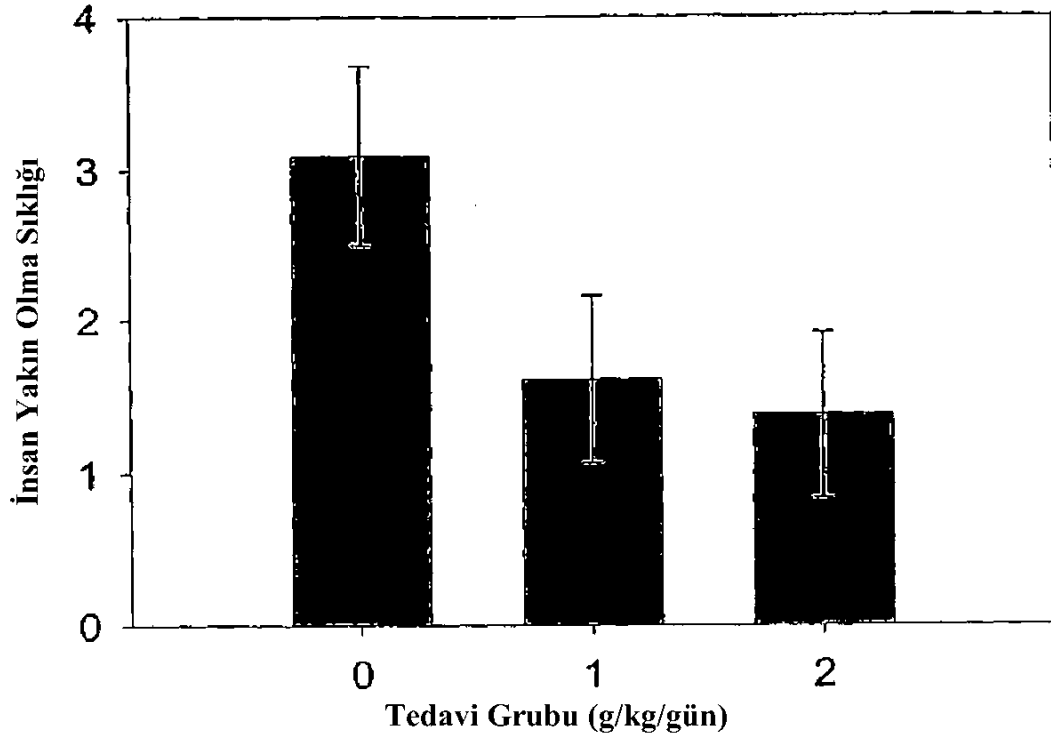
ŞEKİL 15



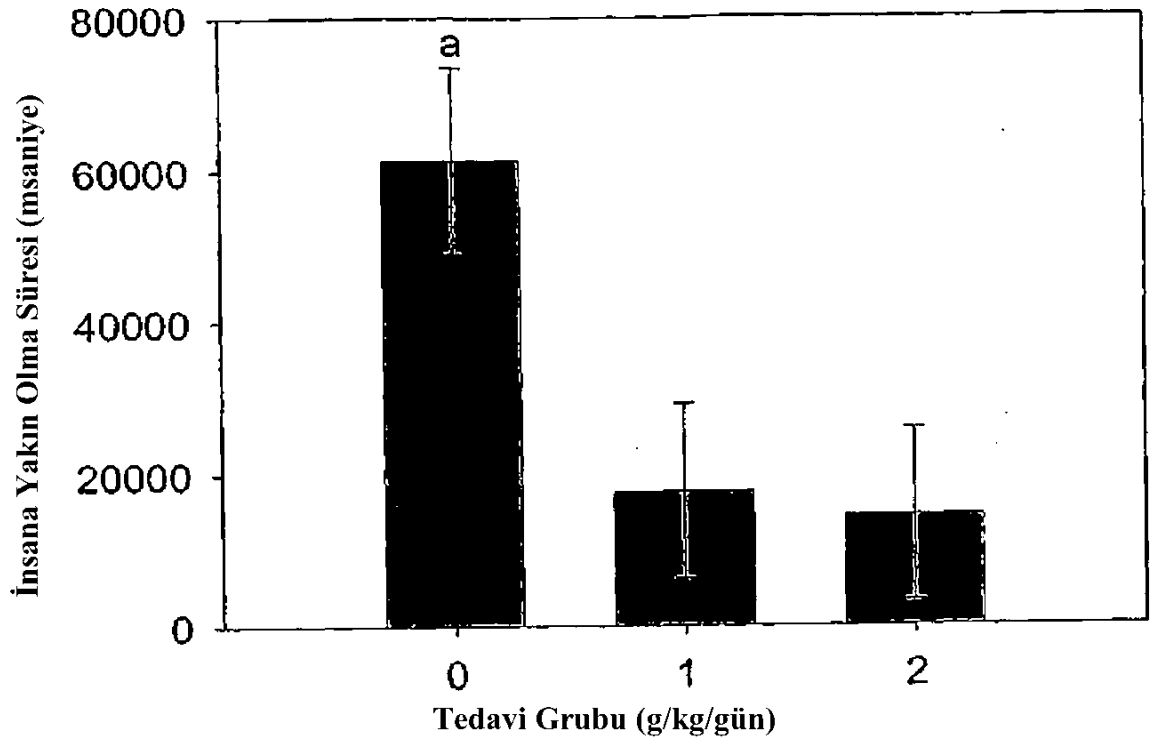
ŞEKİL 16



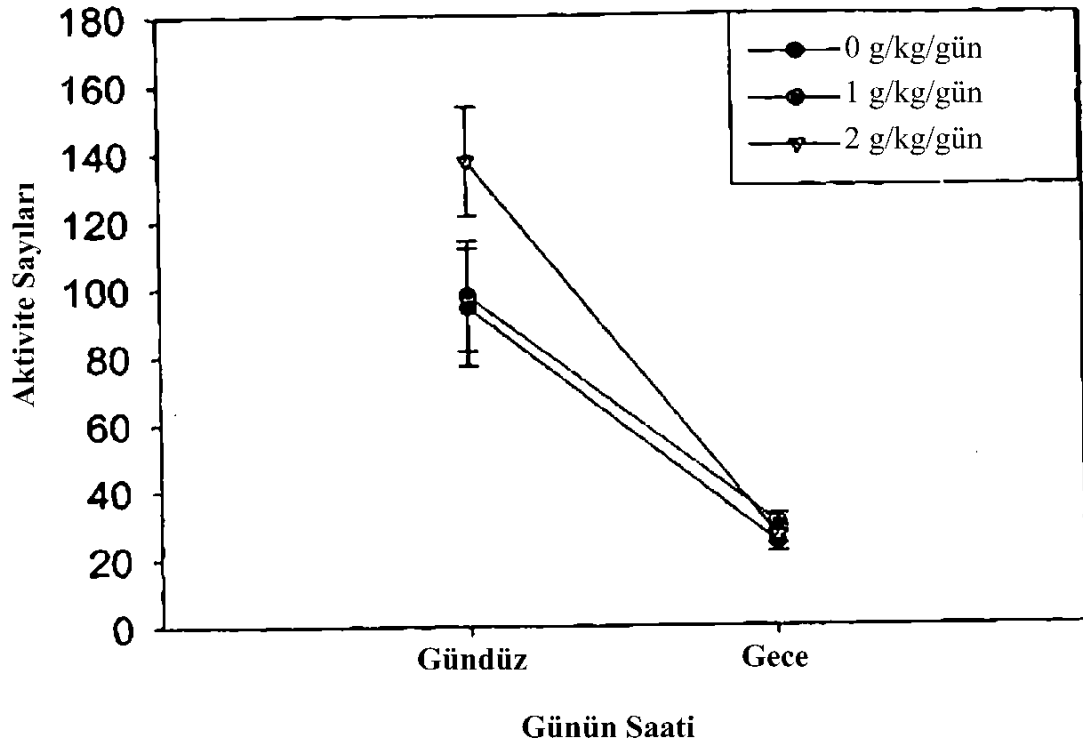
ŞEKİL 17



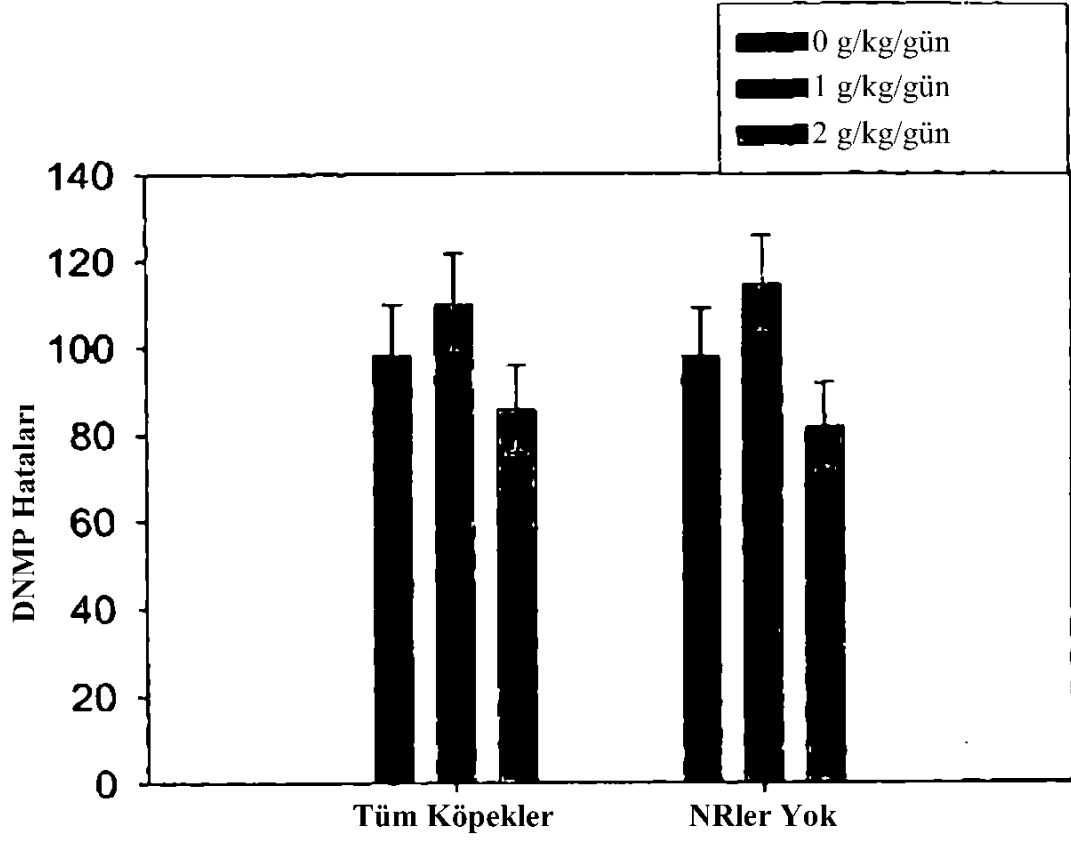
ŞEKİL 18



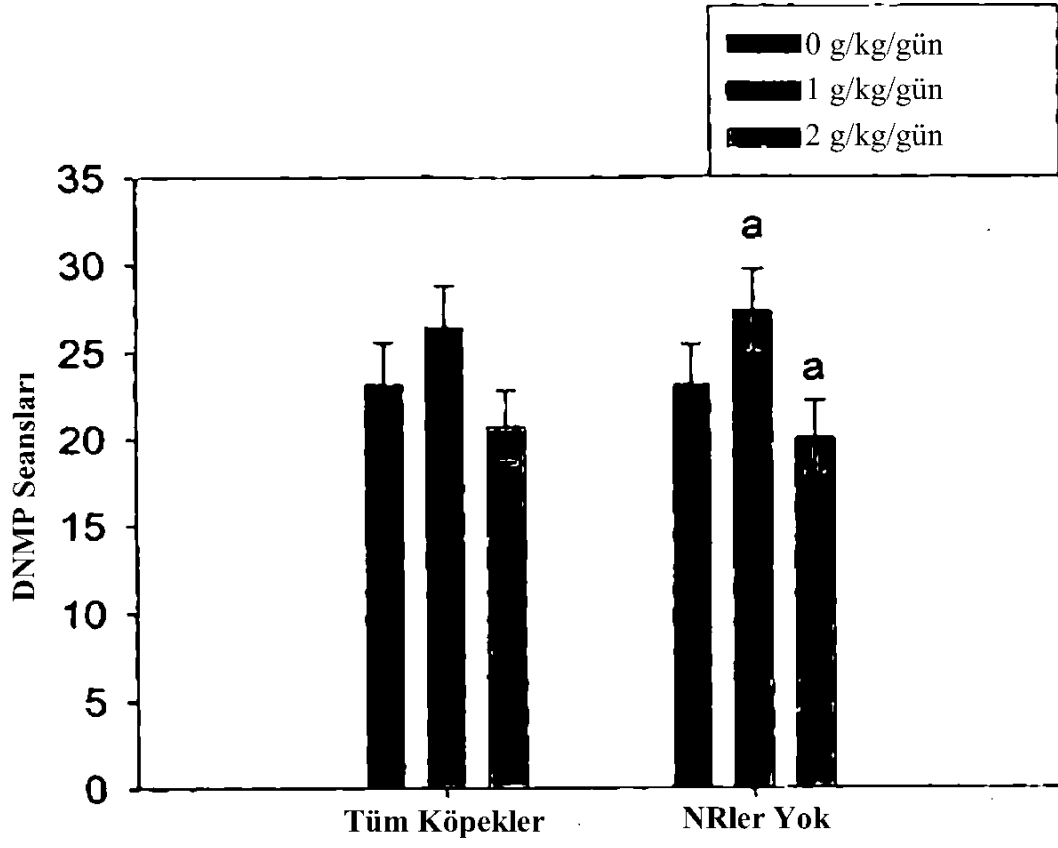
ŞEKİL 19



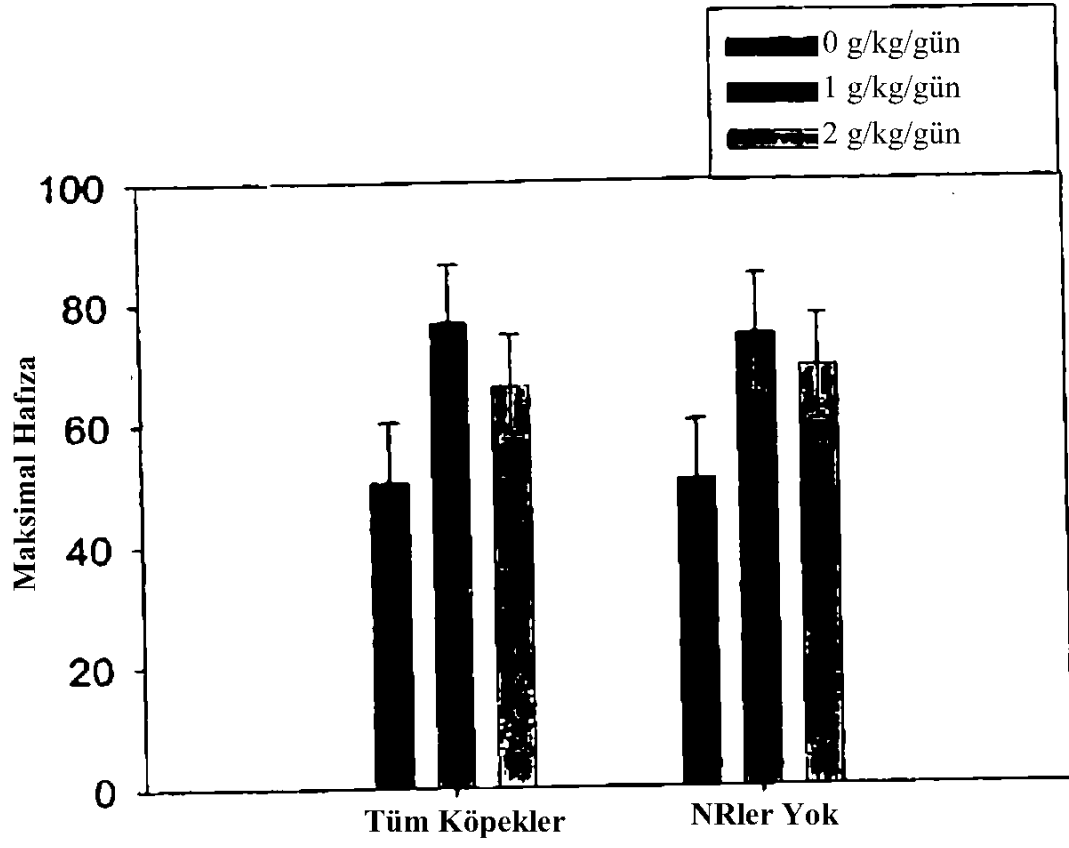
ŞEKİL 20



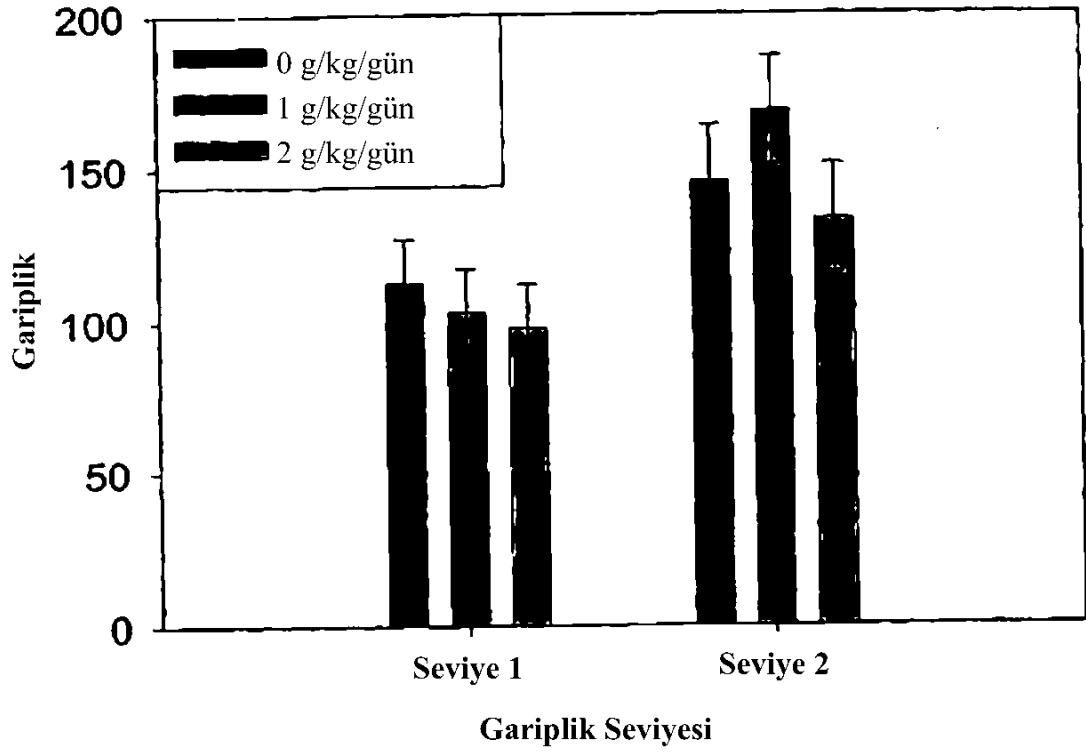
ŞEKİL 21



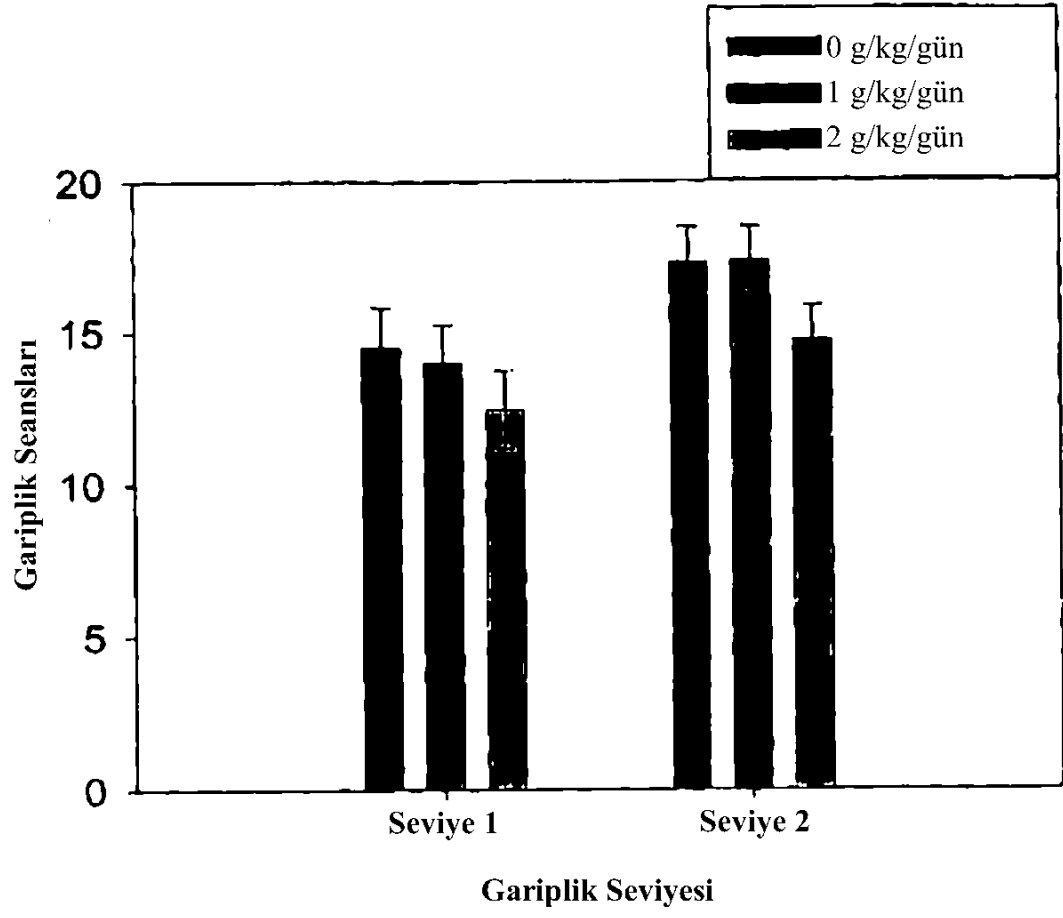
ŞEKİL 22



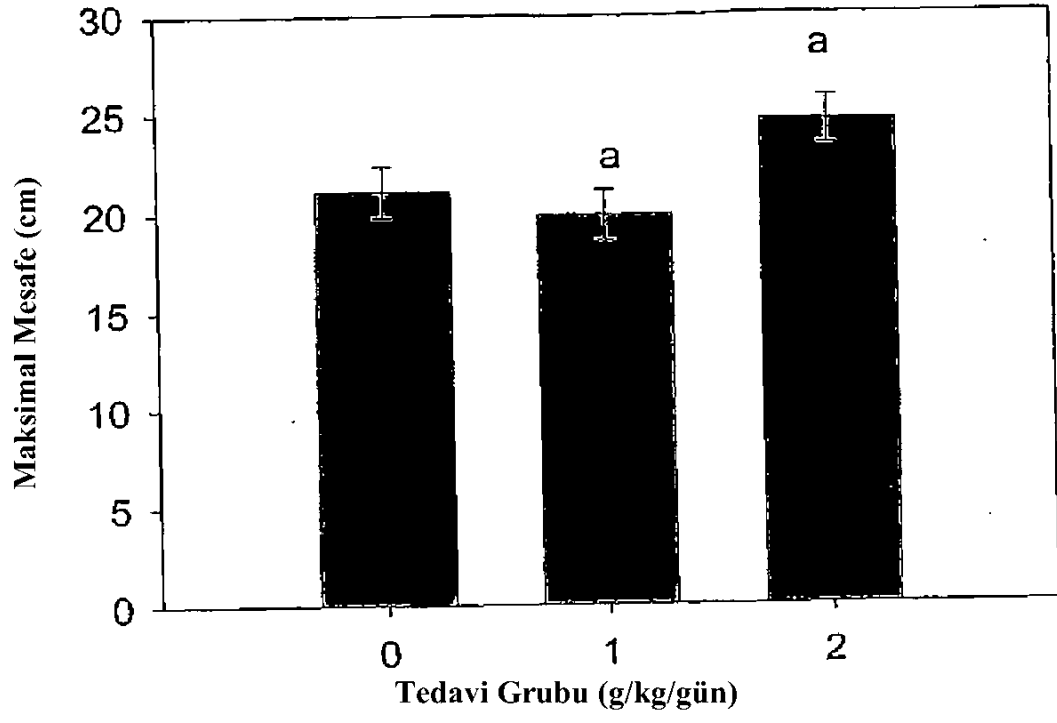
ŞEKİL 23



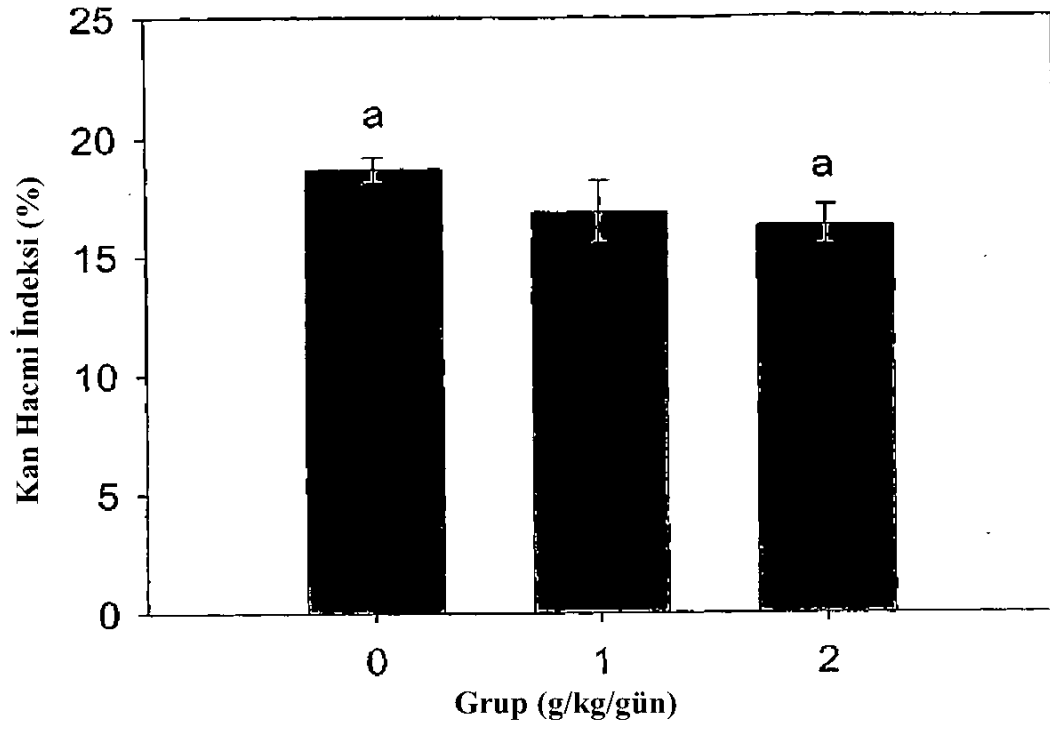
ŞEKİL 24



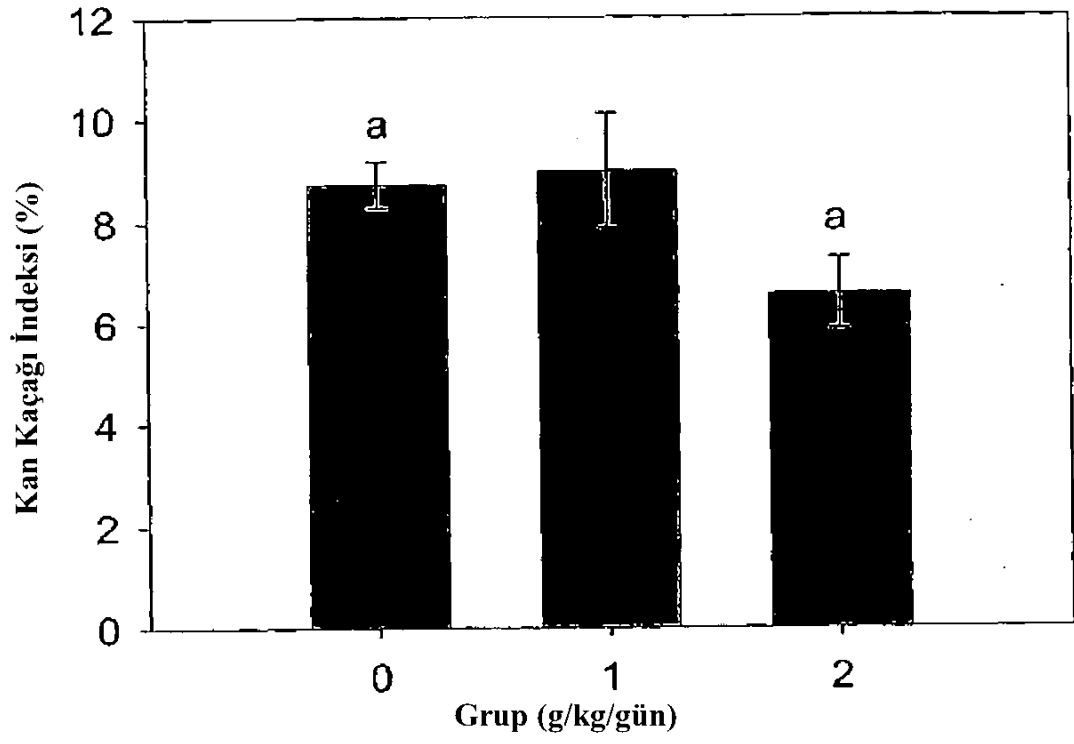
ŞEKİL 25



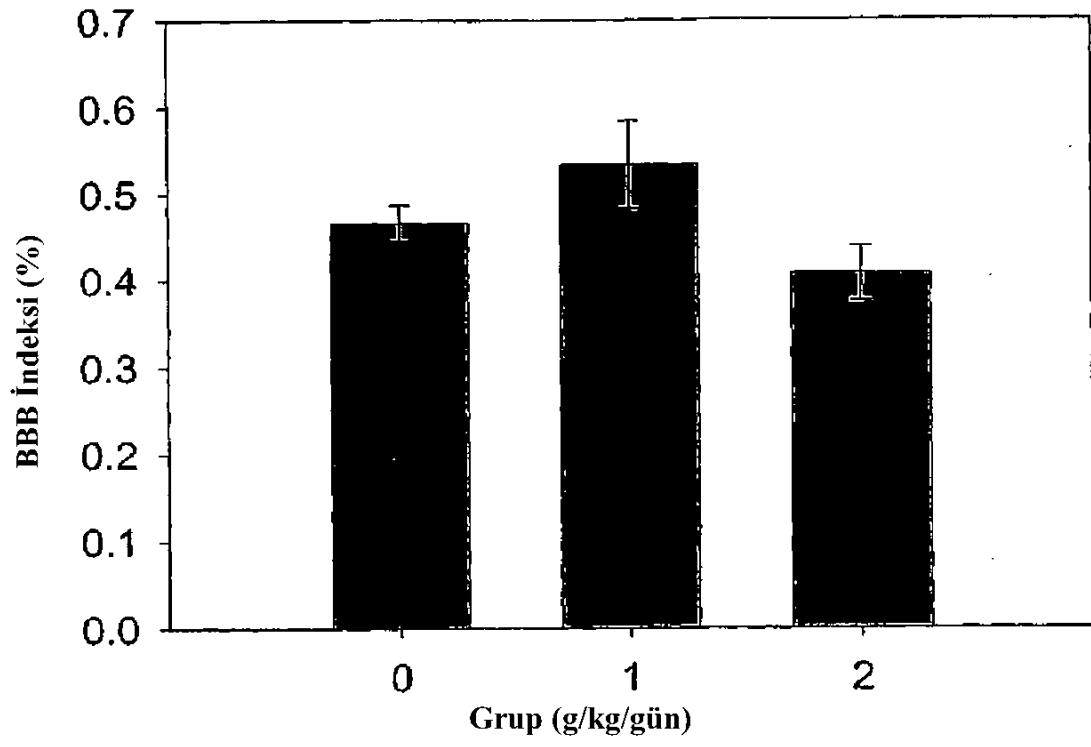
ŞEKİL 26



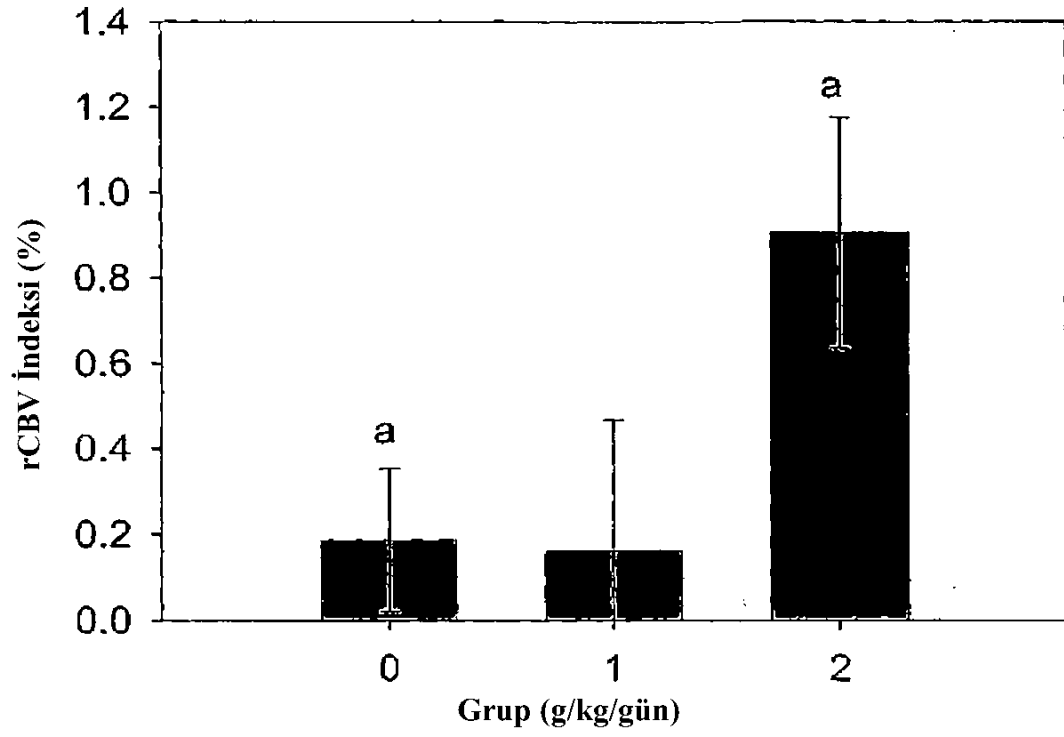
ŞEKİL 27



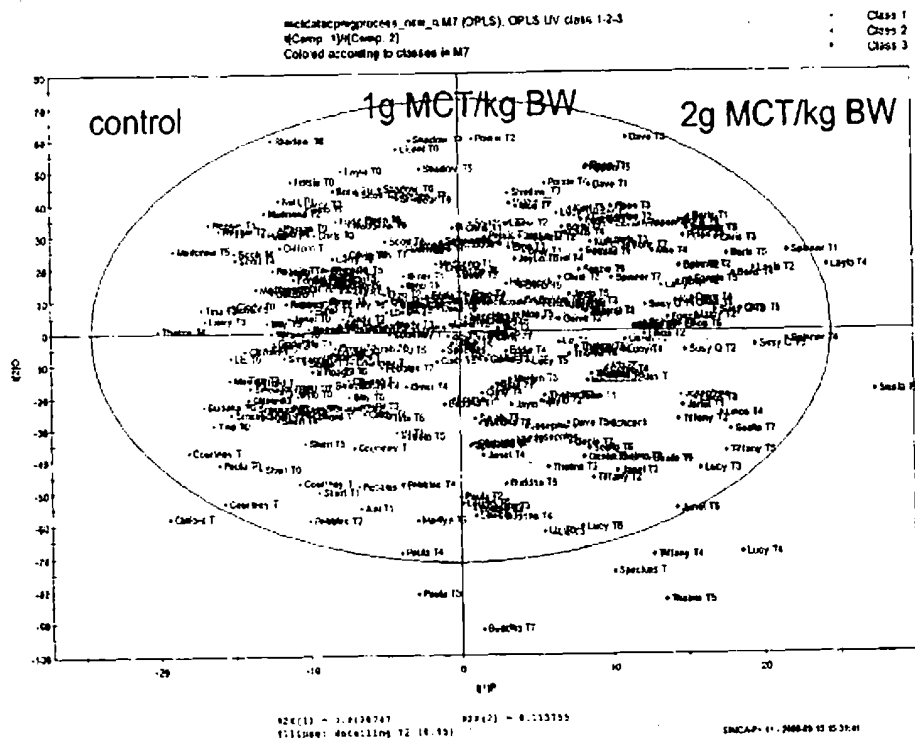
ŞEKİL 28



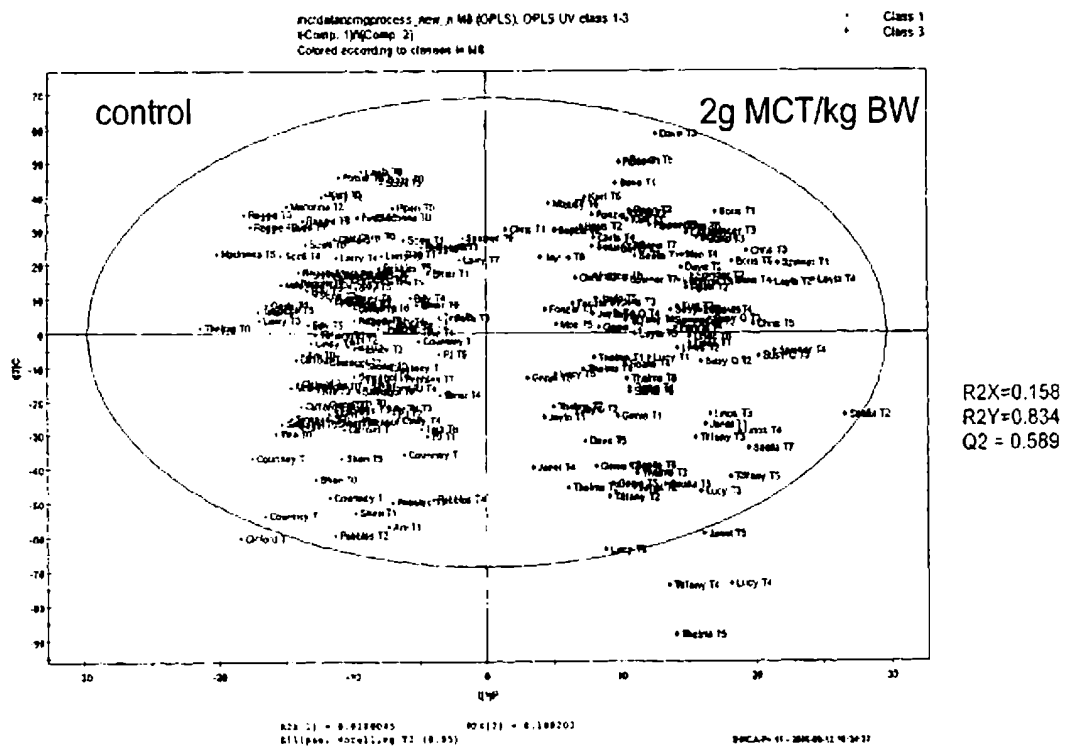
ŞEKİL 29



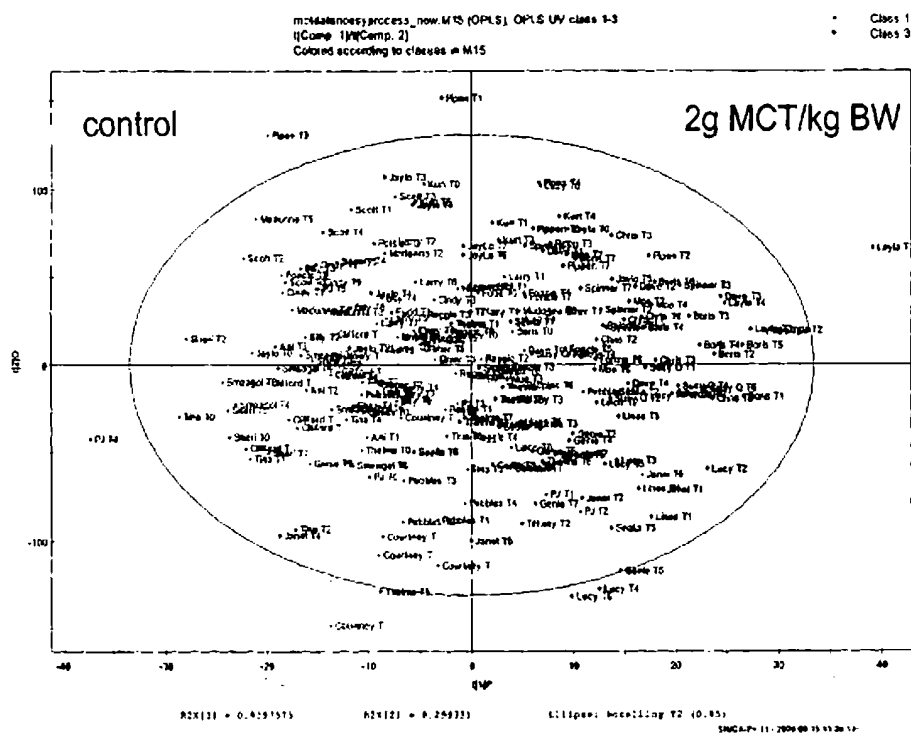
ŞEKİL 30



ŞEKİL 31



ŞEKİL 32



ŞEKİL 33

