



Un enfoque nutricional para tratar los problemas de comportamiento asociados con el **estrés** y la **ansiedad**

1. Estrés y ansiedad: los hechos

A Comprender el estrés y la ansiedad en perros y gatos

Si bien la ansiedad y el estrés son conceptos muy relacionados, a menudo se utilizan, erróneamente, de forma intercambiable, pese a que ambos estados han sido perfectamente definidos en los animales domésticos.

¿Qué es el estrés?

Se denomina estrés al conjunto de reacciones que permiten que los seres vivos se adapten a una nueva situación (por ejemplo, una mudanza, un viaje en coche, un encuentro con otro animal, la llegada de un niño, etc.). El estrés incrementa la actividad en el sistema nervioso central (el cerebro), así como la secreción de hormonas (adrenalina, cortisol, etc.). Estas reacciones fisiológicas permiten que el animal se adapte mejor a dichos cambios, mediante diferentes acciones: un aumento de la tensión muscular, la frecuencia cardiaca, la agudeza visual y la actividad cognitiva.

Por ello, puede constituir un factor positivo, ya que desarrolla en mayor medida el potencial del animal (es decir, el estrés permite que la adaptación a las nuevas situaciones se realice con éxito).

Por otra parte, dichas reacciones fisiológicas pueden conllevar consecuencias desagradables, como la hipersalivación o la estimulación del tránsito intestinal.

¿Qué es la ansiedad?

Cuando el estrés se prolonga durante un largo período de tiempo o se intensifica, puede constituir un factor negativo, ya que se supera la capacidad de adaptación del animal y éste se queda exhausto. Algunos animales son más sensibles al estrés y no se adaptan correctamente a las nuevas situaciones. La edad y el no haber experimentado nuevas situaciones con anterioridad reducen la capacidad de adaptación del animal. La ansiedad es uno de los efectos que con frecuencia se derivan de la incapacidad de afrontar una situación de estrés.

La ansiedad está asociada con la aprehensión que provoca una situación que el animal experimenta como negativa, o que éste siente como una amenaza. Los animales realmente experimentan malestar (temblores, vocalización), que a menudo se acompaña de manifestaciones físicas (hipersalivación, midriasis, micción, etc.). Cuando dicho estado persiste y no es necesario que se produzca un estado de tensión o una amenaza para que aparezca o persista dicho malestar general, se considera que la ansiedad es patológica.

B Identificación de las situaciones de riesgo



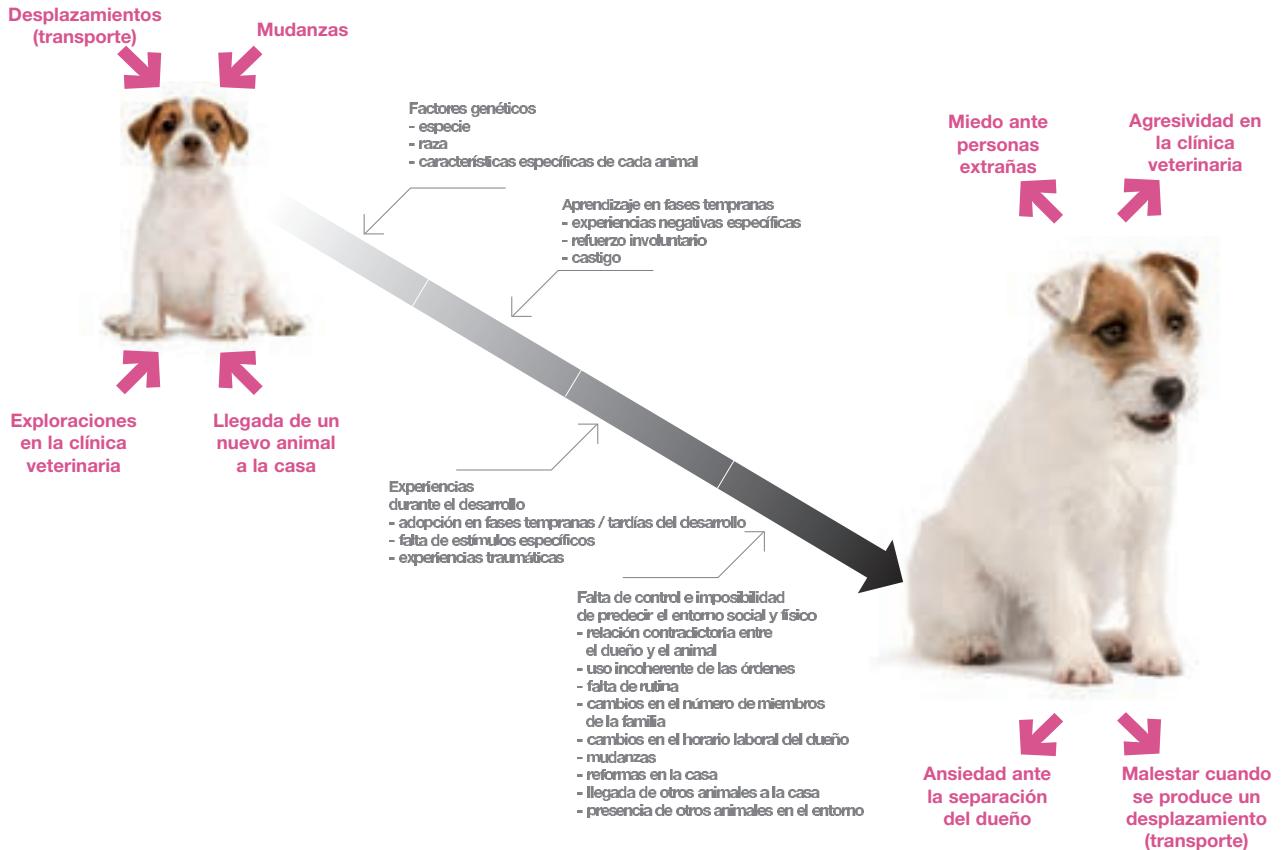
■ En relación con los perros, cualquier modificación de las condiciones de vida (por ejemplo, una mudanza, estancia en una residencia o unas vacaciones), los cambios temporales en su entorno (por ejemplo, ruidos inusuales (tormentas) o momentos de soledad), o los cambios en la rutina (cuándo se saca al animal de paseo o cuándo se le da de comer), son algunas de las principales causas de estrés, que puede derivar en un estado de ansiedad.

■ Los gatos son más sensibles a la presencia de otros gatos en su entorno, a los cambios territoriales, al estrés de su dueño, a los espacios reducidos, los tratamientos veterinarios o las hospitalizaciones.

C | Del estrés a la ansiedad

Situaciones de estrés

Ansiedad



D Consecuencias del estrés inducido

Cuando los perros y gatos se exponen en exceso a un estrés crónico o a una situación ansiogénica, pueden darse distintas reacciones orgánicas:

■ reacciones neurológicas que provocan cambios comportamentales (por ejemplo, alteraciones en los patrones alimentarios, las conductas exploratorias o en los hábitos de micción y defecación);

■ reacciones neurológicas, combinadas con reacciones humorales (liberación de adrenalina), asociadas con indicios inespecíficos: aumento de la frecuencia cardíaca y de la frecuencia respiratoria, midriasis, hipersalivación, aumento de la tensión arterial, síntomas musculares (temblores) o alteraciones cutáneas (por ejemplo, -Síndrome de Hiperestesia en la piel (Rolling skin syndrome)- o alopecia generalizada, resultado del lamido compulsivo).

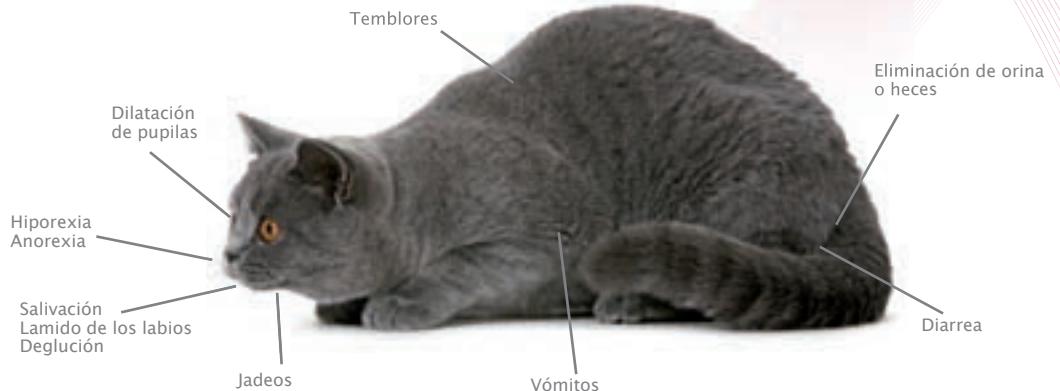
Estos y otros síntomas (vocalizar, maullar, morder objetos o maletas, escarbar o presentar un estado de suciedad), pueden producirse en situaciones de estrés. Entre otras anomalías que se han observado con frecuencia se incluyen las alteraciones del patrón de sueño, el lamido compulsivo de las patas, los trastornos alimentarios (bulimia, anorexia), las reacciones de miedo, la aversión al contacto y, en ocasiones, un patrón de mordeduras y/o arañazos por parte del animal. Todos estos síntomas pueden constituir un problema importante, tanto para los dueños de los animales como para sus familias. Por ejemplo, en perros que presenten un estado de ansiedad ante la separación de sus dueños, el trastorno más habitual (y también el más espectacular) se caracteriza por ladridos, un comportamiento destructivo y la eliminación inapropiada cuando el animal se encuentra solo.

Los síntomas más habituales son la hipersalivación, los vómitos y la diarrea.

Por ejemplo, el 40% de los perros que presentan estrés cuando se producen tormentas o truenos no controla la defecación o presenta diarrea en estas situaciones (Stafford K. 2008). Por otra parte, los perros que cohabitan en grupo (en especial en residencias caninas) pueden presentar alteraciones en el patrón de eliminación, motivadas por el estrés (Heiblum M. 2005).

En la mayoría de animales que padecen estrés se observa que las heces son de poca consistencia, lo que en la mayoría de los casos se debe a una mayor motilidad del colon (Ochiai T. 1990).

Recientemente se ha publicado un estudio en el que se examinaron 64 perros con síntomas digestivos que se clasificaron como "síndrome del intestino irritable" (Leib M.S. 2009). Estos perros defecaron, por término medio, 3,5 veces al día, y la puntuación fecal fue 2 (en dicho estudio, la puntuación fecal variaba entre 1 = diarrea líquida y 5 = deposición normal). El 30% de los perros de la cohorte estudiada fueron expuestos a situaciones estresantes o que provocaban ansiedad. Los síntomas digestivos que presentaron dichos perros se asociaron con alteraciones del entorno, como por ejemplo, visitas de personas desconocidas, un viaje, unas vacaciones, una mudanza o una reforma en la casa.



E | Cómo establecer un diagnóstico



El diagnóstico de los trastornos de comportamiento en perros y gatos, debidos a situaciones de estrés o ansiedad, se basa en una evaluación exhaustiva realizada por un veterinario especialista. Los antecedentes deberán recogerse de forma metódica y clasificarse de tal forma que se excluyan todas las posibles enfermedades que tengan una causa distinta a problemas de comportamiento (es decir, enfermedades digestivas, dermatológicas...)

De esa forma, se podrán establecer el historial comportamental del animal. Las tablas de puntuación del comportamiento (por ejemplo, la puntuación de la Evaluación de los Trastornos Emocionales en Perros (EDED), Pageat P., 1995), pueden constituir herramientas diagnósticas adicionales de gran utilidad, dado que son las listas más exhaustivas de las que se dispone, en relación con los signos clínicos que han de evaluarse.

F Tratamientos convencionales

1. Terapia de comportamiento:

Esta terapia, que ha de ser dirigida por un profesional especializado, constituye la piedra angular del tratamiento de los problemas de comportamiento. El objetivo de la terapia conductual es proporcionar alternativas que mejoren la capacidad del animal para hacer frente al estrés, así como incrementar su resistencia a estímulos o ambientes estresantes. Mediante dicha terapia se garantiza que puedan paliarse de forma significativa las consecuencias negativas que sufre el perro o gato afectados, derivadas de las situaciones de estrés o ansiedad.

2. Tratamiento médico:

Durante la terapia de comportamiento los profesionales pueden utilizar distintos fármacos para tratar problemas de comportamiento asociados con las situaciones de estrés o ansiedad:

■ Las benzodiazepinas (BZD)

Dichos fármacos tienen en común distintas propiedades farmacológicas: son ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivos, relajantes musculares y, en ocasiones, provocan amnesia.

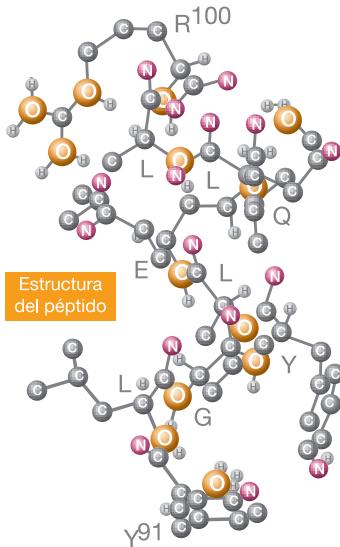
■ Feromonas

La secreción de feromonas juega cierto papel en la comunicación "inconsciente" que se produce entre animales, y puede provocar cambios comportamentales y neuroendocrinos. Estos mensajeros químicos y volátiles son captados por sensores tales como el órgano de Jacobson (u órgano vomeronasal), y se secretan en distintas áreas del cuerpo. Los gatos desprenden feromonas faciales al ambiente y también las depositan en las personas, como mecanismo de reconocimiento y apaciguamiento. La feromona apaciguadora canina es secretada por las perras en período de lactancia, en concreto por las glándulas sebáceas situadas en el surco intermamario. Esta feromona apaciguadora calma a los cachorros mientras se adaptan al medio ambiente. Se ha demostrado que dicha feromona tranquiliza a los cachorros en cualquier situación estresante o nueva que afrontan, y que este efecto apaciguador persiste en perros adultos.

2. Manejo nutricional del estrés

Manejo nutricional del estrés en situaciones que provocan ansiedad: enfoque multimodal complementario del tratamiento convencional

A Alfa casozepina: un biopéptido lácteo activo



Conformación del decapeptido bioactivo.
(LACTIUM[®], datos de procesamiento:
fabricante de INGREDIA).

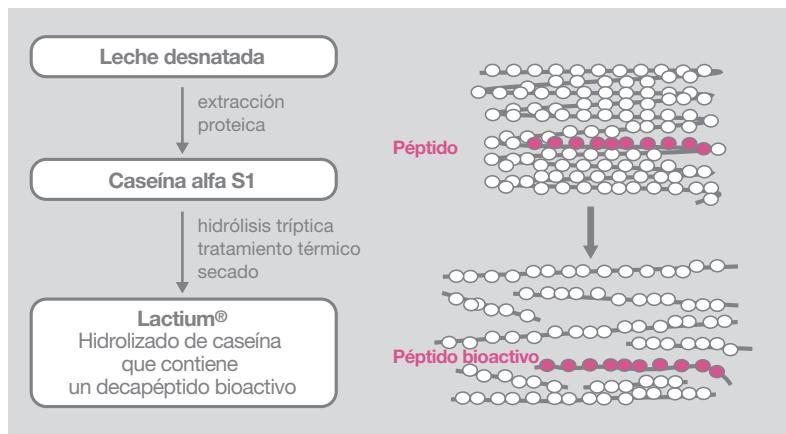
Buddington, Randal K. Activities of gastric, pancreatic, and intestinal brush-border membrane enzymes during postnatal development of dogs. Am J Vet Res 2003;64:627–634).

Los primeros estudios sobre el efecto ansiolítico de la leche se llevaron a cabo en los años 30, basándose en la observación de que “beber leche a la hora de acostarse hace que se duerma mejor”. De igual forma, también se ha observado que los bebés se duermen rápidamente después de tomar leche. Muy pronto se observó que el efecto ansiolítico se debía a la actividad enzimática de la tripsina (y no de la pepsina).

En adultos, sin embargo, la leche no ejerce un efecto tranquilizador, dado que la tripsina no constituye el único factor responsable de la digestión de la leche. Por ello, en adultos la ingestión de leche no provoca la liberación de suficiente cantidad de alfa casozepina como para que se produzca el efecto deseado. En perros, la pepsina gástrica presenta actividad detectable únicamente a partir de la tercera semana posterior al parto, y dicha actividad se incrementa con la edad, mientras que la tripsina pancreática se muestra activa desde el nacimiento.



Alfa casozepina (LACTIUM®) es un péptido bioactivo con propiedades ansiolíticas, que se obtiene a partir de la leche, mediante hidrólisis trípptica.



Proceso de producción de la alfa casozepina (LACTIUM®, datos de procesamiento: fabricante de INGREDIA).

El proceso patentado comienza con el aislamiento de alfa-caseína. A continuación se lleva a cabo el paso crucial de la hidrólisis trípptica. Posteriormente, se administra un tratamiento térmico y se procede a la deshidratación de la muestra, para obtener finalmente el decapeptido bioactivo.

Modo de acción

La alfa casozepina presenta afinidad selectiva (Lecouvey M., Miclo L., Biochem J., 1997) por el sitio de unión de las benzodiazepinas en los receptores GABA de tipo A del cerebro, y **potencia la actividad del ácido gamma aminobutírico (GABA)**, un neurotransmisor ampliamente conocido por sus efectos inhibidores en el tratamiento de los trastornos de ansiedad y en los trastornos relacionados con el estrés. Dicho mecanismo de acción explica las propiedades relajantes de este fármaco.

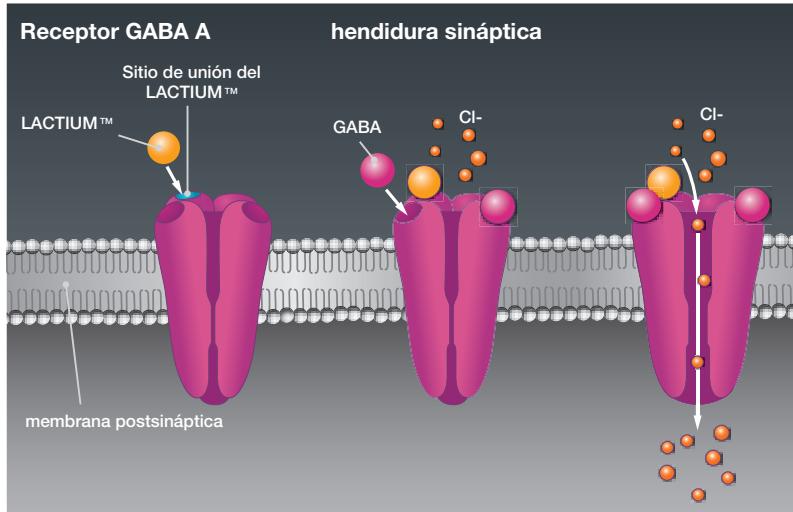
Los estudios muestran que LACTIUM™ presenta un efecto ansiolítico comparable al del diazepam (Violle N. y col., 2006), pero sin los efectos secundarios de éste último (efectos desinhibidores, efectos adversos sobre la memoria).

La alfa casozepina puede incrementar la afinidad del GABA por sus receptores neuronales específicos. Los efectos que ejerce LACTIUM™, del mismo tipo que los que ejercen las benzodiazepinas, conducen a la hiperpolarización de la membrana postsináptica, proceso inducido por GABA (entrada de iones Cl⁻ a través de la membrana). La hiperpolarización de la membrana del axón implica que se dé una menor actividad neuronal postsináptica en el cerebro (efecto tranquilizante).

Membrana postsináptica: efecto que ejerce el LACTIUM™, similar al de las benzodiazepinas:

El LACTIUM™ tiene un sitio específico de unión, localizado en los receptores GABA.

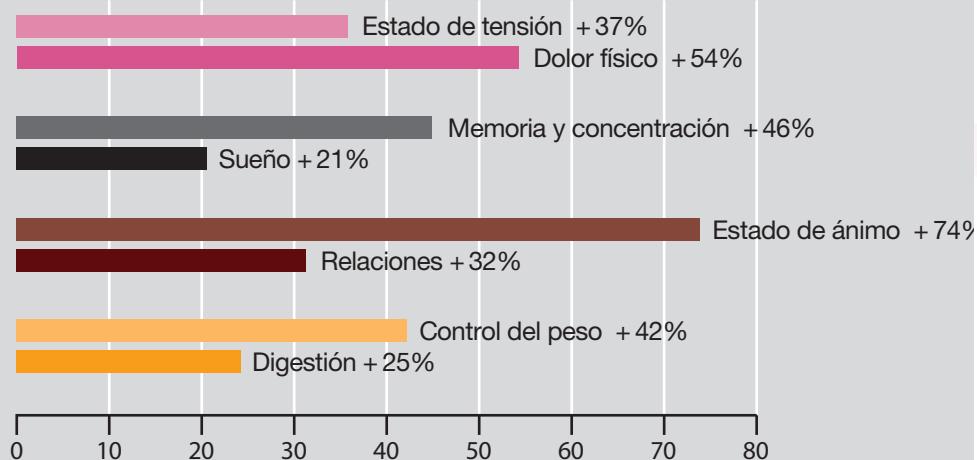
Una vez que se ha unido a dicho sitio específico, el LACTIUM™ provoca que GABA muestre una mayor afinidad por su propio receptor, lo que incrementa la frecuencia con la que se abre el canal de iones cloruro asociado, y produce la hiperpolarización de la membrana de la correspondiente neurona. Todo ello potencia el efecto inhibitor del GABA disponible, produciendo un efecto ansiolítico.



La alfa casozepina contribuye a regular los mecanismos de adaptación y a prevenir y regular los síntomas de estrés en humanos y en carnívoros domésticos. (Beata C., 2007)

■ En humanos, LACTIUM™ contribuye a aliviar los síntomas relacionados con el estrés y, en particular, mejora la calidad del sueño. El tiempo transcurrido hasta que se constata el efecto varía en función de los objetivos del tratamiento (entre 3 y 28 días).

Mejoría de los síntomas relacionados con el estrés: Lactium® frente a placebo



Eficacia de Lactium® en relación con los síntomas del estrés en mujeres estresadas (estudio Proclaim) (Rennes, 2003).
Datos procedentes del fabricante de Ingredia.

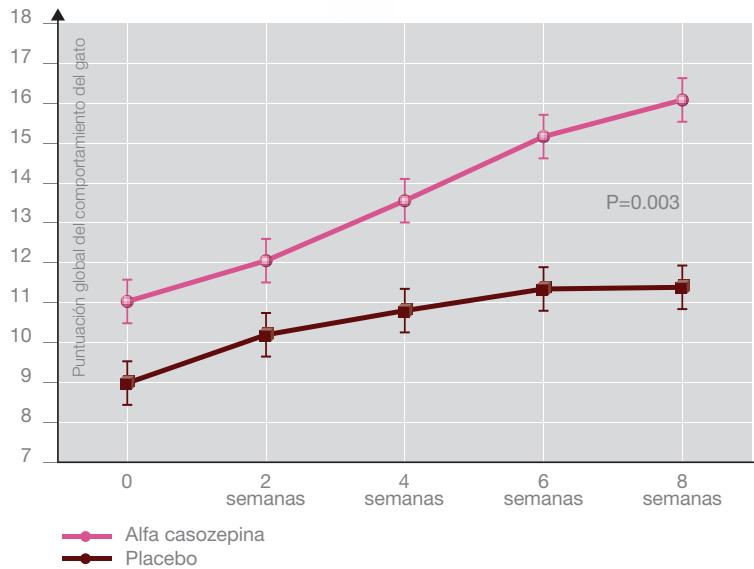
Tabla de evaluación del comportamiento felino (a partir de datos de Beata C., 2007): la puntuación total oscila entre 0 y 25; cuanto mayor sea la puntuación, menos marcados son los síntomas de ansiedad.

En gatos, la alfa casozepina mejora las reacciones de éstos frente a las personas extrañas, los síntomas asociados con el miedo y los signos relacionados con el sistema nervioso autónomo, derivados de un estado de ansiedad (Beata C. y col., 2007). Los efectos ansiolíticos de LACTIUM™ se constatan desde el decimocuarto día de tratamiento.

Tolerancia frente al contacto con personas familiares		
0	No se le puede tocar	<input type="checkbox"/>
1	Poco tiempo de contacto y únicamente a iniciativa del gato	<input type="checkbox"/>
2	No tolera el contacto espontáneo o provocado durante mucho tiempo	<input type="checkbox"/>
3	Variabilidad en cuanto a la aceptación y la búsqueda de contacto	<input type="checkbox"/>
4	Acepta y busca el contacto-rara vez lo rechaza	<input type="checkbox"/>
5	Puede ser manipulado de forma espontánea.	<input type="checkbox"/>
Contacto con personas extrañas		
0	Siempre desaparece o se vuelve agresivo	<input type="checkbox"/>
1	Observa pero no deja que se le toque	<input type="checkbox"/>
2	Busca contacto transcurrido un rato / no deja que se le toque	<input type="checkbox"/>
3	Busca contacto transcurrido un rato / deja que se le toque	<input type="checkbox"/>
4	Acepta a las personas extrañas (excepto a ciertas personas o tipos de personas)	<input type="checkbox"/>
5	Amigostoso, tolerante y juguetón (como si fueran personas conocidas)	<input type="checkbox"/>
Agresividad		
0	Agresividad dañina hacia personas familiares y extrañas	<input type="checkbox"/>
1	Agresividad dañina hacia todas las personas (con la excepción de su dueño)	<input type="checkbox"/>
2	Puede presentar agresividad dañina (en raras ocasiones)	<input type="checkbox"/>
3	Amenaza-sin huir	<input type="checkbox"/>
4	Amenaza y huye	<input type="checkbox"/>
5	Nunca muestra agresividad	<input type="checkbox"/>
Otros miedos		
0	Se muestra temeroso ante ruidos leves o pequeñas novedades	<input type="checkbox"/>
1	Se asusta con muchos estímulos - la exploración se vuelve dificultosa	<input type="checkbox"/>
2	Si bien se muestra asustado, en último término explora su entorno	<input type="checkbox"/>
3	Se asusta con ciertos estímulos aislados	<input type="checkbox"/>
4	Se asusta en raras ocasiones - se tranquiliza rápidamente	<input type="checkbox"/>
5	Nunca se asusta de nada	<input type="checkbox"/>
Síntomas orgánicos		
0	En situaciones de estrés, siempre presente síntomas relacionados con el sistema nervioso autónomo (SNA) (+/- actividades de sustitución)	<input type="checkbox"/>
1	En situaciones de estrés, con frecuencia presenta síntomas relacionados con el sistema nervioso autonómico (+/- actividades de sustitución)	<input type="checkbox"/>
2	Actividades de sustitución con consecuencias notables (+/- síntomas relacionados con el SNA)	<input type="checkbox"/>
3	Actividades de sustitución con consecuencias leves (+/- síntomas relacionados con el SNA)	<input type="checkbox"/>
4	Sutiles actividades de sustitución (sin síntomas relacionados con el SNA)	<input type="checkbox"/>
5	No se detecta ningún tipo de anormalidad	<input type="checkbox"/>

La administración de LACTIUM™ mejora de forma significativa la puntuación del comportamiento en gatos que presentan ansiedad, en comparación con placebo.

Puntuación global del comportamiento del gato



(Beata C. y col., 2007) LACTIUM™ conlleva una rápida mejoría, muy positiva, en relación con la puntuación global asociada con la ansiedad.

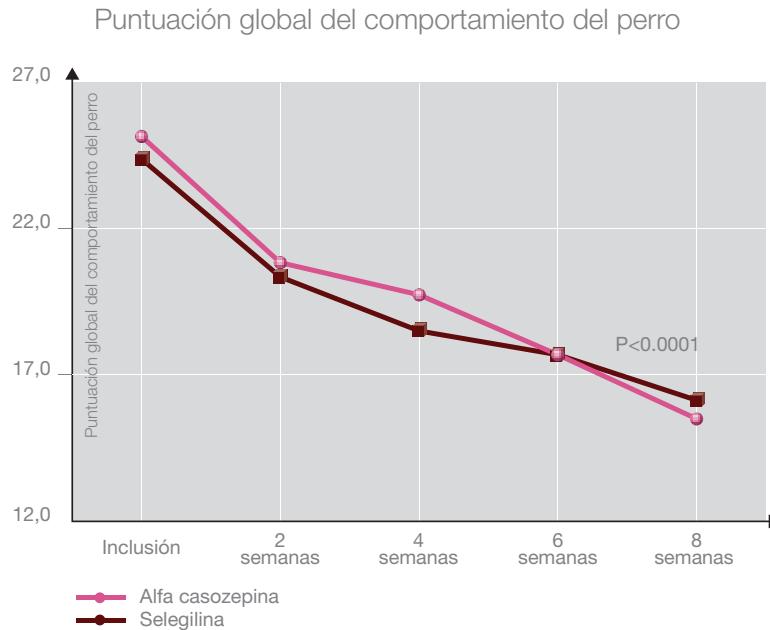
En un estudio sobre perros con trastornos relacionados con la ansiedad, Beata C. (2006) administró una dosis diaria de 15 mg/kg de LACTIUM™ o una dosis diaria de 0,5 mg/kg de selegilina.

En dicho estudio clínico de 8 semanas de duración se incluyeron 40 casos, de los cuales 38 pudieron ser evaluados.

Tabla de evaluación del comportamiento canino EDED (extraída de Pageat P., 1995): la puntuación total varía entre 8 y 40; cuanto mayor es la puntuación, más marcados son los síntomas relacionados con la ansiedad.

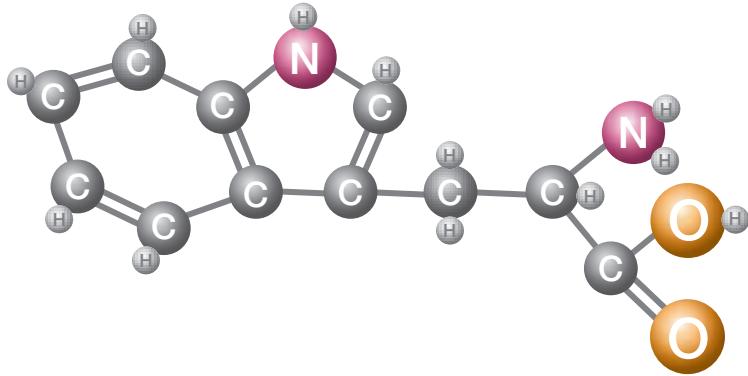
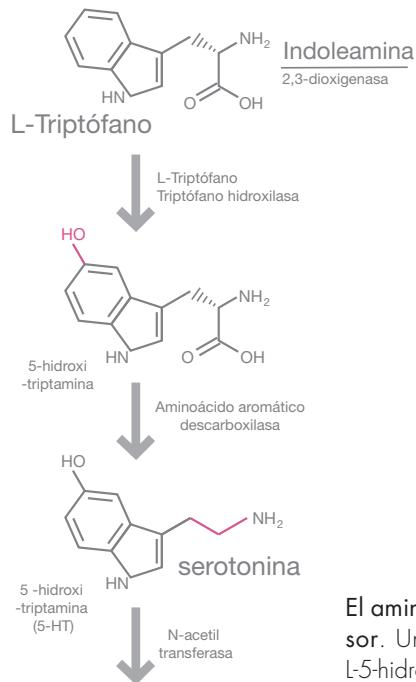
Comportamiento interno			Comportamiento externo		
Comportamiento alimentario	Bulimia	3	Comportamiento exploratorio	Normal	1
	Anorexia	4		Inhibido	2
	Disorexia	5		Incrementado (excesiva vigilancia)	4
	Apetito normal	1		Oral	5
	Bulimia con regurgitación y reingestión	3		Comportamiento de evasión frecuente	3
Comportamiento relativo a la ingesta de agua	Eudipsia	1	Agresividad	Agresividad sin cambios	1
	Polidipsia (documentada)	5		Agresividad irritable	3
	Mastica el agua sin tragarla	3		Agresividad inducida por miedos	4
	Lleva de un lado a otro el cuenco de agua (vacío)	2		Agresividad irritable e inducida por miedos	5
Somestesia	Se acicala de forma normal	1	Aprendizaje social	Roba objetos y no se desprende de ellos	5
	Lamidos, mordisqueros	4		Muerde sin emitir gruñidos	4
	Mordisqueo estereotípico, se intenta coger la cola	5		No obedece	2
Sueño	Normal (o sin cambios)	1	Aprendizaje específico	No es capaz de controlarse cuando juega	2
	Hipersomnias	2		Sin cambios	1
	Insomnio durante el sueño	3		Muestra la misma respuesta	1
	Se despierta pronto, se muestra ansioso a la hora de dormir	5		Respuestas aleatorias	3
Examen somático					
...					
Normal (1)	Anormal (0)				
	<input type="checkbox"/> Episodios de taquicardia y/o taquipnea (2) <input type="checkbox"/> Diarrea (2) <input type="checkbox"/> Dispepsia (2)	<input type="checkbox"/> Aumento de la micción emocional (3) <input type="checkbox"/> Granuloma por lamido (4) <input type="checkbox"/> Obesidad (4) <input type="checkbox"/> Poliuria / Polidipsia (4)			

LACTIUM® modificó la puntuación relativa a la evaluación comportamental, de forma comparable a selegilina, el fármaco ansiolítico de referencia utilizado en este estudio.



En perros y gatos, deben administrarse entre 7 y 14 días de tratamiento para alcanzar la respuesta clínica. Se recomienda que tanto en perros como en gatos la duración mínima del tratamiento sea de 1 mes

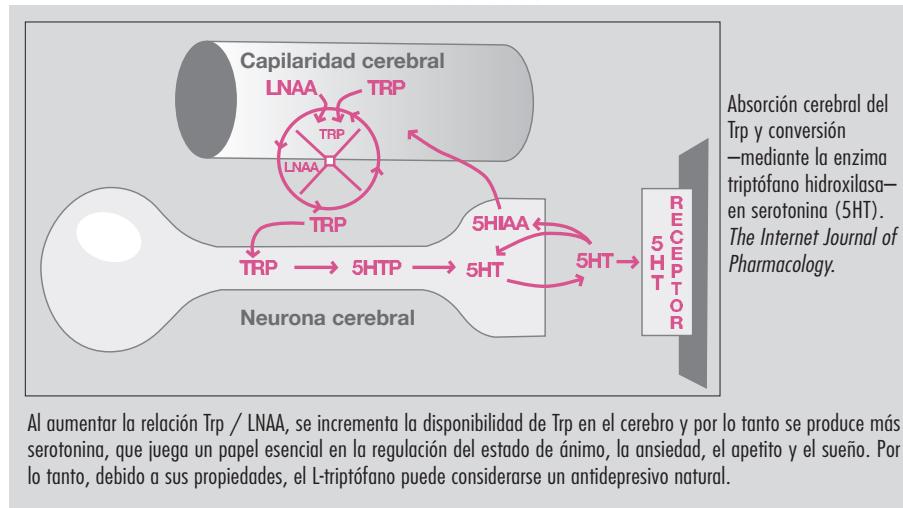
B L-triptófano: aminoácido precursor de la serotonina



El aminoácido L-triptófano es el precursor metabólico de la serotonina, un neurotransmisor. Una vez que se ha absorbido en el organismo, el L-triptófano se convierte en el L-5-hidroxitriptófano, mediante la acción de la triptófano hidroxilasa (enzima que limita la producción de serotonina), para ser posteriormente metabolizado a 5-hidroxitriptamina (serotonina), por medio de las descarboxilasas (Floc'h, Seve B., 2007).

En muchos estudios se ha mostrado que una mayor concentración de triptófano en el cerebro conduce a una mayor liberación de serotonina.

El triptófano (Trp) debe atravesar la barrera hematoencefálica, para pasar del torrente sanguíneo al cerebro, donde se utiliza como precursor de la síntesis de serotonina. A la hora de atravesar la barrera hematoencefálica, el Trp compite con otros aminoácidos, como los aminoácidos neutros grandes (LNAA, en inglés) (tirosina, fenilalanina, valina, leucina e isoleucina), que utilizan los mismos transportadores.

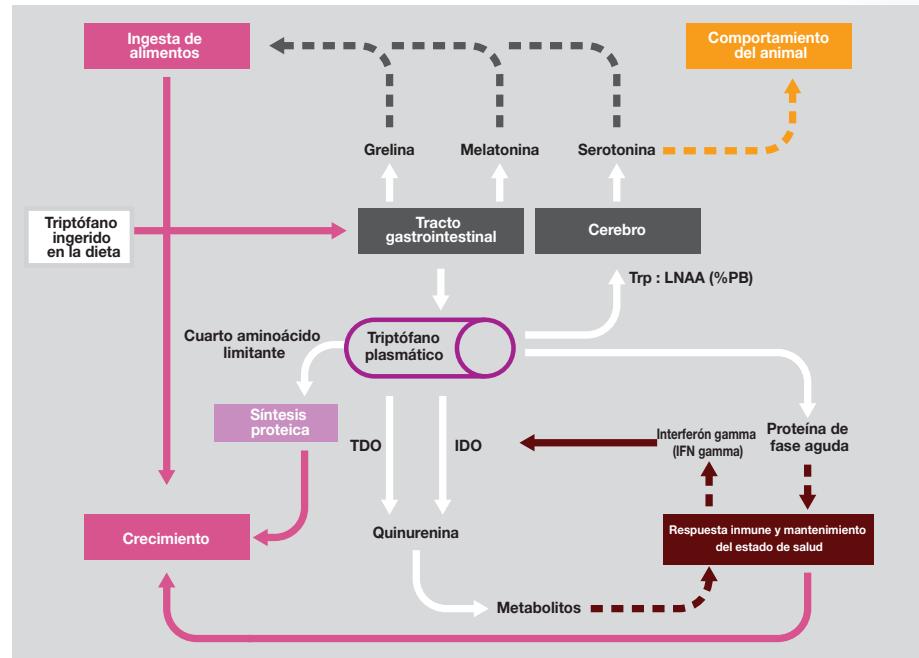


En humanos, la reducción de los niveles de Trp provoca cambios en el estado de ánimo y una mayor ansiedad. En animales de producción, una dieta con una relación óptima de Trp / LNAA mejora significativamente el rendimiento zootécnico de los animales, y minimiza el estrés y la ansiedad inherentes a las condiciones de crianza y producción de animales.

Patrón global del papel biológico del triptófano y su implicación en la crianza del lechón

MAYOR INGESTA DE ALIMENTOS

EVITAR LAS SITUACIONES DE ESTRÉS



PROMUEVE EL CRECIMIENTO

MANTIENE UN BUEN ESTADO DE SALUD

Trp : LNAA (relación triptófano: Aminoácidos Neutros Grandes)
 PB (proteína bruta)
 IDO (indoleamina 2,3 dioxigenasa)
 TDO (triptófano dioxigenasa)

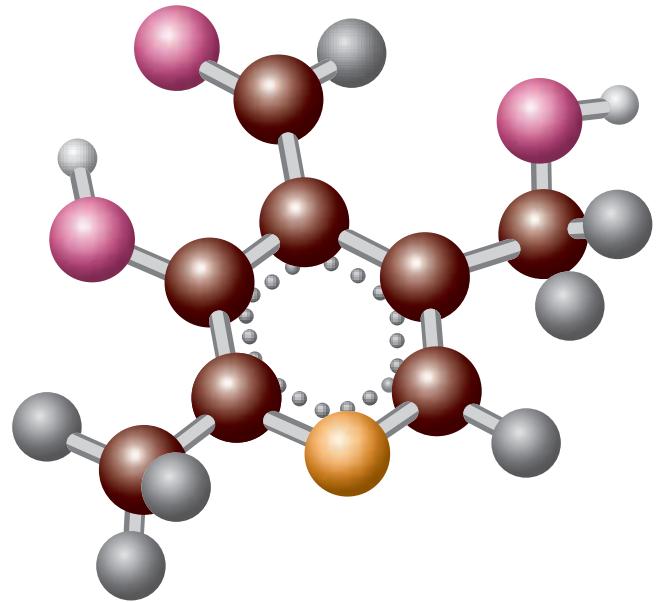
➔ Aumento
 - - - Regulación

Primot Y., Dajinomoto M., Eurolysine.
 Boletín de información 30, marzo,
 2008, p 15.
 Lynch P.B., Van Cauwenberghe S.,
 Fullarton P., 2000. Response of
 weaned pigs to dietary level of
 tryptophan.
 Cuaderno de resúmenes del 51º
 congreso, La Haya,
 Países Bajos pp 396

La suplementación con triptófano ejerce efectos prometedores sobre el comportamiento de los perros. En el año 2000, De Napoli observó efectos moderados sobre el comportamiento (una mejora de los síntomas relacionados con la ansiedad) cuando se siguió una dieta con una mayor relación L-Triptófano / LNAA (Trp, Ile, Leu, Phe, Tyr, Val).

C Efecto ansiolítico de la nicotinamida

La vitamina B3 ($C_6H_5N_2O$) es una vitamina hidrosoluble que comprende dos moléculas: niacina (ácido nicotínico) y su amida, la nicotinamida. La actividad fisiológica que ejerce la nicotinamida sobre el sistema nervioso central tiene una serie de similitudes con los efectos de las benzodiazepinas ansiolíticas. (Möhler H., 1979)



3. Solución nutricional de Royal Canin

CALM: Solución nutricional de Royal Canin para el manejo de las situaciones de estrés

CALM contiene una combinación única de nutrientes que contribuye a la regulación emocional de los animales.

1. CALM aporta nutrientes con efectos ansiolíticos naturales, con un mecanismo de acción similar al de las benzodiazepinas: la formulación específica de CALM proporciona la dosis recomendada de alfa casozepina.

Hidrolizado triptico de α -S1 caseína:

GATOS: 15 mg/kg/día

PERROS: 20 mg/kg/día (para perros con un peso inferior a 15 kg).

La alfa casozepina contenida en CALM contribuye al control de los animales en situaciones previsible de ansiedad. Asimismo, regula los síntomas relacionados con el sistema nervioso autónomo que muestran los animales en un estado de ansiedad consolidado.

Los efectos de la nicotinamida (ingesta de niacina: 550 mg/kg de CALM para gatos/perros) son similares a los efectos que producen las benzodiazepinas ansiolíticas.

2. CALM aporta nutrientes que incrementan la producción de serotonina: CALM constituye una solución nutricional para perros y gatos, con una mayor proporción L-triptófano / LNAA (relación Trp / LNAA = 0,048). El hecho de que la proporción entre el L-Tryp y los LNAA sea mayor contribuye a regular los estados de ánimo, la ansiedad, el apetito y el sueño.



4. Bibliografia

1. Beata C., Beaumont-Graff E., Coll V., Cordel J., Marion M., Massal N., Marlois N., Tauzin J. 2007. *Effect of alpha-casozepine (Zylkene) on anxiety in cats*. Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research, Volume 2, Issue 2, Pages 40 - 46
- Beata C., Beaumont-Graff E., Diaz Ch., Marion M., Massal N., Marlois N., Muller G., Lefranc C. 2007. *Effects of alpha-casozepine (Zylkene) versus selegiline hydrochloride (Selgian, Anipryl) on anxiety disorders in dogs*. Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research, Volume 2, Issue 5 Pages 175-183
2. Buddington, Randal K., Elnif J., Malo Ch. et Donahoo J. B. 2003. *Activities of gastric, pancreatic, and intestinal brush-border membrane enzymes during postnatal development of dogs*. American Journal of Veterinary Research 64, n°. 5 (Mai): 627-34.
3. DeNapoli J. S., Dodman N. H., Shuster L., Rand WM., Gross KL. 2000. *Effect of dietary protein content and tryptophan supplementation on dominance aggression, territorial aggression, and hyperactivity in dogs*. J Am Vet Med Assoc. 2000; 217 (4): 504-8.
4. Floc'h, Le N., et Seve B. 2007. *Biological roles of tryptophan and its metabolism: Potential implications for pig feeding*. Livestock Science 112, no. 1-2 (Octobre): 23-32.
5. Heiblum, Moses. 2005. *Elimination Behavior Problems in Dogs*.
6. Leib, M.S. 2009. *Irritable bowel syndrome in dogs. Fact or fiction?* Compendium on Continuing Veterinary Education 31, no. 2(A) (Février).
7. Lecouvey M., Frochot C., Miclo L., Orlewskt P., Driou A., Linden G., Gaillard J. L., Biochem J. 1997. *Two-dimensional H-NMR and CD structural analysis in a micellar medium of a bovine α s₁-casein fragment having benzodiazepine-like properties*. 248, 872-878.
8. Möhler H., Polc P., Cumin R., Pieri L., Kettler R. 1979. *Nicotinamide is a brain constituent with benzodiazepine-like actions*. Nature. 278 (5704): 563-5.

- 9.** Murphy SE., Longhitano C., Ayres RE., Cowen PJ. 2006. Harmer CJ. *Tryptophan supplementation induces a positive bias in the processing of emotional material in healthy female volunteers.* Psychopharmacology (Berl). 187 (1): 121-30.
- 10.** Ochiai, T. 1990. *Effects of stress on colon in the canine.* Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi The Japanese Journal of Gastro-Enterology 87, no. 4 (Avril): 965-72.
- 11.** Pageat P. 1995. *Pathologie Comportementale du Chien.*
- 12.** Stafford, K. 2008. *How behavioural problems influence the welfare of dogs.* WSAVA 2008
- 13.** Susenbeth A., Lucanus U. 2005. *The effect of tryptophan supplementation of diets of restricted- and unrestricted-fed young pigs.* J Anim Physiol Anim Nutr (Berl). 89 (9-10): 331-6.
- 14.** Violle N., Messaoudi M., Lefranc-Millot C., Desor D., Nejd A., Demagny B. et Schroeder H. 2006. *Ethological comparison of the effects of a bovine alpha s1-casein tryptic hydrolysate and diazepam on the behaviour of rats in two models of anxiety.* Pharmacology, Biochemistry, and Behavior 84, no. 3 (Juillet): 517-23.