



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TERAMO

Dipartimento di Medicina Veterinaria

Master di I livello
Nutrizione e alimentazione del cane e del gatto

Tesi di Master

**Nutrizione funzionale e
comportamento del cane: il ruolo
dell'asse intestino-cervello**

Candidato:
Veronesi Veronica Bianca

Anno accademico 2022-2023

*Dedicato a Lily, che mi ha portata
ad intraprendere questo percorso
e mi ha insegnato la vera resilienza.*

Indice

1. Il microbiota intestinale del cane
2. Il ruolo de microbiota per la salute dell'ospite
3. Cosa si intende per asse intestino-cervello
4. La barriera intestinale come mediatore della comunicazione tra intestino e cervello
5. Influenza degli stimoli stressogeni sull'organismo
6. Nutrizione funzionale al benessere comportamentale
7. Modalità alternative di somministrazione dell'alimento per il supporto psicologico
8. Conclusioni
9. Bibliografia

1. Il microbiota intestinale del cane

Il microbiota, identificato come parte integrante del tratto gastrointestinale, è un complesso ecosistema microbico costituito da tutti i microrganismi che vivono in associazione con l'organismo dell'ospite (Ley et al., 2005; Marteau et al., 2004).

Tali microrganismi, in condizioni di normale funzionamento del sistema immunitario, convivono con l'ospite senza danneggiarlo.

Si distingue dal microbiota, il microbioma che è l'insieme del patrimonio genetico e delle interazioni ambientali della totalità dei microrganismi che convivono con l'animale.

Si stima che l'intestino dei mammiferi contenga $10^{10} - 10^{14}$ cellule microbiche, un numero importante se si considera che equivale a circa 10 volte il numero totale delle cellule dell'ospite (Honnefer et. al., 2014).

La maggior parte di questi, nei mammiferi, risiede nel tratto intestinale e numerosi studi, negli ultimi decenni, hanno rivelato una stretta relazione tra il microbiota intestinale e benessere dell'individuo. Il microbiota intestinale supporta il mantenimento dello strato di muco intestinale, secerne composti microbici (ad es. batteriocina e acido lattico) che sopprimono i patogeni e medita le capacità metaboliche dell'ospite con metaboliti batterici.

Recenti ricerche hanno evidenziato che le popolazioni microbiche cambiano lungo il tratto enterico anche in funzione dell'ambiente e del gradiente di ossigeno disponibile, che diminuisce lungo il tratto gastrointestinale. Così il piccolo intestino è popolato da microrganismi aerobi e anaerobi facoltativi, mentre le popolazioni maggiormente rappresentate nel cieco e nel colon discendente sono anaerobiche facoltative o anaerobiche obbligate (Yadav et al., 2018; Pilla e Suchodolsky, 2020). Tuttavia la composizione del microbiota può essere modificata da fattori come età, sesso, stato nutrizionale, stile di vita e ritmi circadiani. Ogni animale ha un ecosistema intestinale unico.

Un microbiota intestinale ben bilanciato e stabile contribuisce notevolmente al mantenimento dell'omeostasi e risponde prontamente alle infezioni nei cani, infatti, la disbiosi microbica intestinale è associata a diverse malattie come i disturbi metabolici, la malattia infiammatoria intestinale e artrite (I. You, M.J. Kim, 2021).

Le comunità batteriche sono presenti in tutte le superfici mucosali (pelle, vie respiratorie, vie urogenitali e tratto gastrointestinale) e comprendono:

- specie native: colonizzano in maniera permanente l'ospite e derivano dalla trasmissione materna;
- specie transitorie: batteri che transitano temporaneamente attraverso le superfici mucosali.

La ricerca sul microbiota intestinale negli animali d'affezione condivide con quella in campo umano l'obiettivo del miglioramento delle condizioni di salute.

Sia il microbiota intestinale canino che quello felino sono maggiormente rappresentati dai seguenti phyla batterici:

- *Firmicutes*
- *Bacteroidetes*
- *Proteobacteria*
- *Fusobacterium*

(Vàsquez-Baeza et al., 2016; Saettone V. et al., 2020).

Va tenuto in considerazione che il microbiota colonizza virtualmente ogni superficie del corpo che sia esposta all'ambiente esterno. Quello intestinale è il più colonizzato dell'organismo in considerazione dei seguenti fattori: temperatura, pH e costante disponibilità dei nutrienti; e da solo alberga più del 70% di tutti i microbi dell'intero organismo, rappresentando uno degli ecosistemi più densamente popolati della terra.

Gli animali nascono sterili in un ambiente contaminato da:

- Flora vaginale della madre;
- Batteri fecali della madre (a causa della risalita in vagina);
- Batteri dermici della madre (presenti sulla cute del capezzolo);
- Batteri ambientali;
- Batteri alimentari.

Esistono poi delle variabili che influenzano il microbiota di un cucciolo:

1. Durata della gestazione
 - Normale
 - Pre termine
2. Tipo di parto
 - naturale
 - cesareo
3. Tipologia di allattamento
 - naturale
 - artificiale

(Dominguez-Bello et al., 2019)

Lo studio del microbioma canino ha messo in luce che le similarità con l'uomo sono maggiori di quelle con roditori e suini, e maggiori anche di quelle con il lupo (Swanson et al., 2011; Lyu et al., 2018; Coelho et al., 2018). Si ritiene che la condivisione degli ambienti abbia influenzato l'evoluzione e che il microbioma canino si sia co-evoluto con quello umano (Huang et al., 2020).

Concentrazioni:

stomaco e duodeno	10 ³ batteri/g
digiuno e ileo	10 ⁴ – 10 ⁷ batteri/g
cieco e colon	Oltre 10 ¹² batteri/g

Stomaco e duodeno sono caratterizzati da una forte acidità che ha lo scopo di sanificare e agire da barriera per i patogeni esterni, per questo motivo la popolazione microbica è più ridotta rispetto al resto del tratto gastroenterico.

Allo stesso modo l'acidità della bile e succhi digestivi presenti nel digiuno e nell'ileo agiscono da barriera limitando la proliferazione batterica.

Più è variegata la popolazione batterica del microbiota intestinale più è alta probabilità che quest'ultimo sia sano e funzionale per il cane che lo ospita.

Ciascun organismo animale sano possiede uno specifico e dinamico corredo costituito da un centinaio di specie batteriche (core) che provvedono allo sviluppo dei fattori, dipendenti dal microbiota, fondamentali per la fisiologia dell'ospite.

Il microbiota individuale mostra un sorprendente livello di variabilità inter-individuale detta Microbial Fingerprint (di origine materna).

Attraverso la somministrazione di probiotici possiamo modificare temporaneamente il microbiota dell'ospite. I probiotici impiegati saranno presenti nell'intestino del cane durante il periodo di assunzione ma, al termine del trattamento, questi scompariranno in tempi relativamente brevi, poiché il microbiota tende sempre a ricostituire la sua composizione originale (Biagi et al., 2021).

2. Il ruolo de microbiota per la salute dell'ospite

Il ruolo del microbiota risulta fondamentale fin dalle primissime fasi della vita, anche per il corretto sviluppo intestinale.

Diversi studi evidenziano che la prole derivante da madri esposte in gravidanza ad antibiotici mostra una riduzione delle interazioni sociali, un'esplorazione ridotta dell'ambiente e dei comportamenti atipici (Wallis et al., 2020).

Un microbiota sano produce metaboliti chiamati "postbiotici", che possono influenzare la fisiologia dell'ospite sia direttamente che indirettamente.

Ruolo del microbiota:

- Contributo alla difesa degli enteropatogeni: i microrganismi benefici adesi alla mucosa intestinale non lasciano spazio alla colonizzazione patogena;
- Stimolo del sistema immunitario;

- Digestione di macronutrienti della dieta e produzione di acidi grassi volatili a corta catena: Acido Lattico, Acido Acetico, Acido propionico, Acido Butirrico sono i principali SCFA prodotti dal metabolismo dei batteri e rappresentano la principale fonte di energia degli enterociti (Reodiger, 1980);
- Produzione diretta di altri metaboliti utili all'ospite (vit B12, neurotrasmettitori ecc.) o conversione di metaboliti prodotti dall'ospite in composti secondari.
Es: conversione degli acidi biliari primari in secondari, fondamentali per la digestione dei grassi e per il mantenimento dell'omeostasi intestinale.

L'equilibrio del microbiota intestinale può modificare la regolazione della risposta infiammatoria e questo meccanismo può anche essere coinvolto nella regolazione delle emozioni e del comportamento (Foster e McVey Neufeld, 2013; Levkovich et al., 2013).

La disbiosi intestinale canina e felina può essere descritta come un'alterazione nella composizione del microbiota in termini di biodiversità (quantità di specie batteriche) che è accompagnata da una riduzione della produzione di Acidi Grassi a Catena Corta (Sandri et al., 2017).

Esistono diverse patologie riconosciute come associate alla disbiosi intestinale:

- Allergie;
- Disordini immuno mediati;
- IBD;
- Intolleranze alimentari;
- Obesità;
- Sindrome metabolica;
- Patologie epatiche;
- Disturbi comportamentali.

In conclusione, il microbiota intestinale contraendo forti legami sia con la parete dell'intestino che con il sistema nervoso enterico e di conseguenza con il sistema nervoso centrale, può essere considerato un importante fattore per lo studio, la prevenzione e la cura di numerose patologie animali (Sandri et al., 2017).

3. Cosa si intende per asse intestino-cervello

L'asse intestino-cervello è un meccanismo complesso di comunicazione bidirezionale tra il Sistema Nervoso Enterico e il Sistema Nervoso Centrale che include vie neuronali, endocrine, immunitarie e metaboliche (Biagi et al., 2021).

Il Sistema Nervoso Enterico è una componente del Sistema Nervoso Autonomo ed è rappresentato da neuroni, raggruppati in gangli, presenti a livello della mucosa gastrointestinale.

L'intestino può interagire con il cervello attraverso due percorsi neuroanatomici. Lo scambio reciproco di informazioni avviene direttamente tra l'intestino e il cervello tramite parte del Sistema Nervoso Autonomo (ANS) e del nervo vago (VN) nel midollo spinale (Foster e McVey Neufeld, 2013; Mulak e Bonaz, 2015).

Il cervello regola alcune funzioni digestive come senso di fame e sazietà oltre che la mobilizzazione dei nutrienti a favore del bilancio energetico di un organismo. L'interazione tra intestino e Sistema Nervoso Centrale non può prescindere dal ruolo del microbiota intestinale, per questo motivo possiamo parlare di asse microbiota-intestino-cervello.

Il microbiota utilizza diversi canali per comunicare con il Sistema Nervoso Centrale tra cui:

- Il Sistema Nervoso Simpatico e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene
Alcuni recenti studi hanno dimostrato che il microbiota intestinale può influenzare lo sviluppo di sistemi che governano la risposta endocrina allo stress. Il rilascio di adrenalina e noradrenalina dalla porzione neuroendocrina delle ghiandole surrenali conduce alle risposte comportamentali di combattimento o fuga (*fight or flight*) e può anche alterare la motilità intestinale. Modalità simili si osservano anche per la secrezione di cortisolo;
- Il segnale immunitario
Evidenze scientifiche mostrano che il microbiota intestinale influenza le cellule immunitarie situate sulla mucosa intestinale. Queste cellule immunitarie rilasciano alcune molecole mediatrici come le citochine, importanti nelle risposte dell'ospite a fenomeni infiammatori ed infettivi;
- La produzione di metaboliti, tra cui anche ormoni e neurotrasmettitori
Attraverso la fermentazione e il metabolismo di fibre indigeribili (come ad esempio alcune sostanze ad azione prebiotica) vengono prodotte molecole come dopamina e serotonina, in grado di influenzare la funzione cerebrale.

Lo stress elaborato dal cervello modula la funzione gastrointestinale, mentre i segnali provenienti dal Sistema Nervoso Enterico sono in grado di influenzare il comportamento e le risposte emotive dell'animale (Baj et al., 2019).

Le situazioni stressanti e protratte per lunghi periodi di tempo determinano alterazioni comportamentali, endocrine e uno stato di neuroinfiammazione tipiche dello stress cronico. Tale stress innesca disturbi funzionali gastrointestinali in grado di incrementare significativamente i livelli di ansia e depressione.

In tali condizioni l'interazione dell'asse microbiota-intestino-cervello avviene secondo la seguente catena di eventi:

1. uno stimolo periferico attiva il sistema immunitario;
2. si crea una situazione di disbiosi intestinale;

3. successivo rilascio di citochine, responsabili dell'incremento della permeabilità intestinale;
4. innesco di una cronica attivazione del sistema immunitario;
5. alterazione delle funzioni cerebrali e delle risposte comportamentali.

Al centro della comunicazione bidirezionale tra intestino e cervello troviamo la barriera intestinale.

4. La barriera intestinale come mediatore della comunicazione tra intestino e cervello

La mucosa gastro-intestinale è il più esteso sito immunologico dell'organismo, progettato per distinguere i componenti benefici dalle molecole dannose per l'animale (Aria et al., 2017).

Dal punto di vista evolutivo, l'organismo animale è progettato per difendersi dagli insulti esterni, per questo motivo possiamo trovare diverse barriere mucosali (ad es. congiuntiva, cutanea, intestinale, respiratoria e uro genitale) poste a difesa dell'organismo nei confronti dell'ambiente.

Su di esse è ospitato un microbiota residente, l'organismo mammifero si è infatti evoluto in coabitazione con una popolazione batterica che risiede esattamente dove risiedono le barriere. I microrganismi fungono da riparo e sono in grado di mediare per l'organismo ospite, i segnali captati all'esterno.

Le barriere difendono l'organismo dall'esterno insieme al microbiota, il sistema immunitario è invece la prima struttura dell'organismo che reagisce in presenza di un insulto esterno.

Per questo motivo possiamo dire che la barriera intestinale, unitamente a quella epiteliale, rappresenta la più grande interfaccia di collegamento tra esterno e interno.

Struttura della barriera intestinale:

- Epitelio intestinale;
- Strato mucoso;
- Giunzioni intercellulari (tight junction);
- Microbiota intestinale (residente mucosale e transiente nel lume).

È fondamentale che nessuna di queste strutture perda la sua funzionalità per garantire l'omeostasi dell'organismo.

Il sistema immunitario gastro-intestinale è composto da tre compartimenti principali:

- Strato epiteliale
- Lamina propria
- Tessuto linfoide associato all'intestino

La barriera intestinale ha quindi un ruolo dicotomico fondamentale e discriminante: da un lato si occupa di assorbimento e permeabilità (permette infatti il passaggio di acqua,

nutrienti ed elettroliti), dall'altro si occupa di difesa e quindi esclusione dei patogeni esterni.

5. Influenza degli stimoli stressogeni sull'organismo

L'organismo animale ha una risposta adattativa a pericoli reali o presunti che include due diversi meccanismi per alleviare uno stato di stress in situazioni avverse che minacciano l'omeostasi.

Queste risposte consistono nello sviluppare cambiamenti comportamentali per annullare o contrastare gli effetti della minaccia e cambiamenti fisiologici necessari per ripristinare e mantenere l'omeostasi interna (Casey, 2002).

Nel campo della medicina comportamentale veterinaria, le risposte allo stress e all'ansia svolgono un ruolo importante nello sviluppo di un'ampia varietà di "problemi" comportamentali nei cani e nei gatti domestici (Casey, 2002). Il termine "ansia" viene utilizzato quando un animale prevede un esito negativo. L'ansia è una risposta emotiva che si verifica prima di uno stimolo o di una situazione che l'animale percepisce come inevitabile o pericolosa (Neilson, 2002). Pertanto, quando è ansioso, l'animale mostra una risposta allo stress somatico e comportamentale a una situazione o stimoli che potrebbero verificarsi.

Esempi di fonti di stress:

1. Brusco cambiamento del regime alimentare (digiuno e/o sete);
2. Cambio di ambiente (brusco e radicale);
3. Trasporto e spostamenti;
4. Confinamenti:
 - restrizione fisica;
 - ambienti scarni;
 - scarso controllo e prevedibilità eventi;
 - isolamento sociale;
 - caldo-freddo, umidità, ventilazione, rumore, luce;
5. Interazioni sociali:
 - gerarchie sociali-competizione;
 - sovraffollamento;
 - isolamento;
 - interazioni uomo-animale che generano paura.

I cambiamenti fisiologici in caso di ansia includono un aumento dell'attività del sistema simpatico autonomo e la riduzione del sistema parasimpatico con conseguente vasodilatazione degli organi vitali, aumento della frequenza cardiaca e della gittata cardiaca accompagnati da respirazione più veloce e diminuzione dell'attività degli organi gastrointestinali e riproduttivi. In una condizione di stress, la ghiandola surrenale secerne epinefrina, norepinefrina e ormoni steroidei dello stress (Carlson, 1994).

Le risposte comportamentali dei cani a situazioni che percepiscono come stressanti sono l'evitamento, l'aggressività, il respiro affannoso, la salivazione, l'iperattività, l'ipervigilanza, l'eliminazione, le pupille dilatate, la postura abbassata, il nascondersi, lo scavare, l'orecchio schiacciato, l'anoressia, la ricerca dell'attenzione, il leccarsi le labbra, la deglutizione frequente, la posizione della coda bassa, il vocalizzo e il tremore.

Il sistema di risposta allo stress è più adatto per consentire agli animali di affrontare fattori di stress acuti.

Quando un animale non è in grado di sfuggire al fattore di stress attraverso un'appropriata risposta comportamentale, la risposta allo stress diventa cronica, il che porta a effetti negativi sullo stato fisico ed emotivo dell'individuo (Casey, 2002). Quando la risposta allo stress è prolungata o quando il fattore stressante persiste, perdura anche la risposta emotiva per garantire che l'animale sfugga alla situazione. Nei cani, lo stress cronico è probabilmente alla base di un'ampia gamma di problemi comportamentali come ansia, paura e aggressività (Casey, 2002).

Queste comuni condizioni comportamentali compromettono le funzioni biologiche e alterano il benessere e la qualità della vita (Cahill e McGaugh, 1995; Cahill e McGaugh, 1998; Casey, 2002).

In eventi stressanti protratti, l'individuo diventa incapace di sfruttare un meccanismo comportamentale efficace per ridurre la sua risposta fisiologica, mentre il cortisolo prodotto in eccesso ha effetti avversi che contribuiscono su diversi livelli a una serie di preoccupazioni: ipertensione, diabete, infertilità, inibizione della crescita, perdita della libido, riduzione del livello di attenzione, alterazione della memoria, inibizione delle risposte infiammatorie e alterazione della funzione immunitaria (Cahill e McGaugh, 1995; Cahill e McGaugh, 1998; Casey, 2002).

In particolare, eventi stressanti protratti sembrano determinare alterazioni comportamentali ed endocrine e neuroinfiammatorie (Fang et al., 2012; Carney e Gourkow, 2016).

Il microbiota intestinale, un ecosistema microbico costituito da miliardi di microrganismi, è in grado di influenzare le funzioni fisiologiche, comportamentali e cognitive del cervello (Mayer et al., 2014; Schmidt, 2015; Jenkins et al., 2016).

Al contrario, la disbiosi intestinale può attivare il sistema immunitario, portando a un rilascio eccessivo di citochine pro-infiammatorie che influenzano negativamente la funzione cerebrale (Sarkar Roy e Banerjee, 2019).

A livello intestinale l'iper-attivazione dell'asse dello stress può provocare un'alterazione dell'integrità dell'epitelio intestinale, un'aumentata produzione di mucina e sostanze pro-infiammatorie, un'alterazione della motilità intestinale e di conseguenza la variazione della composizione del microbiota.

L'iperattivazione dell'asse dello stress altera l'integrità della barriera intestinale e la sua permeabilità, la motilità intestinale e la composizione del microbiota intestinale, oltre a

causare il rilascio prolungato di cortisolo dalla corticale del surrene e di citochine pro-infiammatorie da parte del sistema immunitario.

6. Nutrizione funzionale al benessere comportamentale

Tutti i comportamenti si verificano come risultato dell'attività di messaggeri chimici sotto forma di neurotrasmettitori e ormoni, nel sistema nervoso centrale (SNC). I ricercatori hanno ipotizzato per anni come modificare la disponibilità dei precursori di queste sostanze, potrebbe influenzare il comportamento in senso positivo (Tynes et al., 2021).

Ricerca industriale e innovazione tecnologica rappresentano un importante terreno di confronto rivolto alle esigenze delle imprese, e possono dare un “valore aggiunto” al petfood, mostrando, attraverso la progettazione e la realizzazione di nuovi prodotti tecnologici per il settore della mangimistica, come sia possibile una gestione di nuovi ingredienti “funzionali” nell’ottica del benessere animale (Biagi et al., 2021).

L’*International Life Science Institute* riconosce come funzionale “qualsiasi alimento o ingrediente di cui sia stata sufficientemente dimostrata la capacità di apportare beneficio a una o più funzioni dell’organismo, unitamente agli adeguati effetti nutrizionali sia per il miglioramento dello stato di salute e di benessere sia per una riduzione del rischio di malattia”.

I *functional food*, come vengono chiamati nei paesi anglosassoni, vanno oltre i bisogni di base, poiché dovrebbero essere integrati in una dieta convenzionale, intervenendo, specificatamente nel metabolismo, al fine di regolare processi di difesa biologica, prevenire le malattie, migliorare il controllo delle condizioni psicofisiche e contrastare i processi di invecchiamento cellulare (Biagi et al., 2021).

Il *North American Veterinary Nutraceuical Council* definisce il nutraceutico veterinario come “sostanza non farmacologica prodotta in forma purificata o estratta e somministrata oralmente, al fine di fornire alimenti richiesti dalla normale struttura e fisiologia corporea, al fine di migliorare la salute e il benessere degli animali”. Tali sostanze possono essere rappresentate da singoli nutrienti, integratori dietetici o diete specifiche e prodotti alimentari trasformati (Biagi et al., 2021).

Tuttavia, bisogna sempre ricordare che non è l’isolamento di uno o due principi attivi che apporta benefici, ma la sinergia che si crea tra tutte le sostanze chimiche, presenti negli estratti naturali (Caesar e Cech, 2019).

Solo alcuni dei nutraceutici e dei functional food hanno dimostrato, tramite evidenze scientifiche, reale beneficio sulla qualità di vita degli animali d’affezione.

I *probiotici* sono stati definiti come supplementi alimentari costituiti da microrganismi vivi che hanno un effetto benefico sull'ospite attraverso il miglioramento della composizione del suo microbiota intestinale (Fuller, 1989).

È stato dimostrato come questi possano influenzare positivamente l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e il comportamento degli animali. Diete integrate con *Lactobacillus* spp. o *Bifidobacterium* spp. hanno infatti determinato negli animali, minori deficit di memoria e apprendimento, minor dolore intestinale e diminuzione di comportamenti correlati ad ansia e depressione (Durack et al., 2019).

Rapporti preliminari hanno suggerito che la somministrazione di probiotici potrebbe essere utile nei casi di depressione (Abildgaard et al., 2017) e che le alterazioni dietetiche, in particolare carenze di macronutrienti, potrebbero modificare il microbiota intestinale con ripercussioni sulla salute dell'individuo (Tabouy et al., 2018).

Il butirrato, acido grasso a catena corta prodotto dall'idrolisi degli esteri gliceridi, assicura la coesione delle giunzioni presenti sulla mucosa intestinale, riducendo così l'infiammazione locale.

Può essere ricavato dalla fermentazione di fibre o proteine, suggerendo che sia l'aumento di *fibre* che di *proteine* nella dieta possa apportare benefici simili e avere un maggiore impatto sulla composizione del microbiota intestinale (Pilla et al., 2021).

La presenza simultanea di *probiotici tindalizzati* (*L. reuteri*), *prebiotici* (FOS) e *post-biotici* (acido butirrico) sembrerebbe fornire un controllo efficace contro le condizioni di disbiosi intestinale in modo da consentire una normale risposta dell'asse ipotalamo-ipofisario-surrenale allo stress (Cannas S. et al., 2021).

Gli acidi grassi polinsaturi a catena lunga Omega-3 (PUFA) sono considerati fondamentali per la funzione cerebrale, con l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA) considerati i più importanti. Svolgono un ruolo fondamentale nel mantenimento della struttura della membrana cellulare, della fluidità e della comunicazione cellula-cellula (Tynes et al., 2021).

Il *krill* è caratterizzato da alti livelli di EPA e DHA sotto forma di fosfolipidi che ne consentono una migliore incorporazione nel cervello. L'EPA e il DHA svolgono diverse azioni neuroprotettive, in quanto precursori di molecole in grado di favorire il ripristino funzionale dei neuroni danneggiati dallo stress cronico e svolgere un'attività antidepressiva (Kiecolt-Glaser et al., 2011; Bazinet e Layé, 2014; Rapaport et al., 2016; Choi et al., 2017).

L'*acido linoleico coniugato* (CLA) possiede numerose proprietà funzionali tra cui l'attività antinfiammatoria a livello del sistema nervoso centrale; infatti, il CLA oltrepassa la barriera ematoencefalica e agisce attraverso i recettori nucleari, innescando la produzione di molecole con attività antinfiammatoria, proteggendo le cellule nervose dai danni da stress cronico con stabilizzazione dell'umore ripristinando il sistema dopaminergico e consentendo una risposta fisiologica adeguata ai diversi insulti stressanti (Belury, 2002; Fa et al., 2005; Kim et al., 2016). L'attività del CLA è mediata in parte

dalla sua capacità di migliorare le difese antiossidanti e disintossicanti sistemiche (Bergamo et al., 2006).

La 5-idrossitriptamina (5-HT), nota anche come serotonina, è uno dei neurotrasmettitori che svolge un ruolo cruciale nella regolazione dell'umore e delle emozioni (León et al., 2012). Il tasso di turnover della serotonina è determinato dividendo la concentrazione di 5-HIAA (acido 5-idrossiindolo-3-acetico, un metabolita 5-HT) per la concentrazione di 5-HT. Un rapporto di turnover della serotonina più elevato è fortemente correlato al rapido metabolismo della serotonina nei suoi metaboliti, indicando una riduzione del pool di serotonina che può portare a problemi comportamentali (Liu et al., 2016).

Il 5-HTP somministrato attraversa la barriera ematoencefalica e viene convertito in serotonina nel sistema nervoso centrale (S. Cannas et al., 2021)

La serotonina è coinvolta nella regolazione del sonno, depressione, ansia, aggressività, apatia, termoregolazione, comportamento sessuale e sensazione di dolore (Birdsall, 1998; Turner et al., 2006).

La *L-Teanina* è un derivato della glutammina, uno degli amminoacidi fondamentali per il buon funzionamento del sistema nervoso centrale poiché precursore della biosintesi dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA), importante neurotrasmettitore ad azione centrale inibitoria. La L-teanina implementa i livelli di alcuni mediatori chimici, come la dopamina e la serotonina, che possono essere coinvolti nel controllo e nella regolazione del comportamento, dei processi cognitivi e soprattutto delle emozioni (Lu et al., 2004; Camfield et al., 2014).

Il latte vaccino è stato a lungo considerato una bevanda, con naturali proprietà “tranquillanti”. La ricerca ha dimostrato che alcuni dei peptidi presenti nel latte possono avere un effetto calmante (Beata C. et al., 2007).

Le osservazioni comportamentali attuate durante uno studio svolto su 32 femmine di beagle hanno evidenziato alcuni segni di miglioramento nei cani ansiosi alimentati con dieta contenente *Caseinato Idrolizzato*. Questi risultati suggeriscono che il CH può essere utilizzato come ingrediente funzionale per alleviare lo stress nei cani (Palestrini et al., 2010).

7. Modalità alternative di somministrazione dell'alimento per il supporto psicologico

La nutrizione funzionale tuttavia non sempre risulta sufficiente per contrastare le problematiche indotte da stress cronico, quindi in alcuni casi risulta necessario associare un approccio comportamentale.

Strettamente connesso all'omeostasi psicofisica del soggetto è il comportamento alimentare, cioè l'insieme delle sequenze comportamentali motorie, di ricerca, riconoscimento, accettazione ed ingestione del cibo. Tale comportamento ha inizio con l'esplorazione e termina con la deglutizione dell'alimento.

Il cane mangia per:

- Appagare/eliminare le sensazioni sgradevoli ed a volte dolorose legate a fame e sete;
- Appagare la necessità di masticare, rosicchiare e strappare anche come attività utili a ridurre la noia e lo stress;
- Assumere proteine e minerali che permettano la costruzione e riparazione tissutale;
- Soddisfare il piacere gustativo;
- Acquietare emozioni come collera e dispiacere in quanto il cibo è fonte di compiacimento psicologico;
- Colmare un bisogno condizionato dal proprietario o dalla fame stessa. (Giussani S. et al., 2016; Dehasse J., 2011; Colangeli R. et al., 2004;)

Il cane, a differenza dell'antenato lupo, non caccia per cibarsi, trova l'alimento già pronto per essere ingerito direttamente nella ciotola. Il tempo e le energie che non vengono spese nell'atto predatorio e consumazione della preda devono essere colmate in modo differente per non incorrere in problematiche comportamentali.

La comparsa di piaghe da leccamento (così come di altri comportamenti stereotipati) nei cani ospiti di alcuni canili rifugio è un esempio chiaro di necessità di espletare tali comportamenti fisiologici per mantenere l'equilibrio psicofisico dei soggetti. Per garantire tale appagamento è possibile utilizzare metodologie di somministrazione dell'alimento alternative. (Marchesini R., 2007)

In uno studio effettuato nel 2014 su cani ospitati da un canile americano è stato dimostrato che *l'arricchimento ambientale di tipo alimentare* può essere un modo per mitigare gli effetti dello stress associato all'ambiente del rifugio.

Una revisione dell'arricchimento per i cani in canile suggerisce che una varietà di arricchimento animato e inanimato aumenta la complessità del comportamento del cane e aiuta a prevenire comportamenti indesiderati, consentendo un migliore benessere degli animali nell'ambiente del rifugio. È stato dimostrato che l'arricchimento animato con il contatto sociale umano aumenta il comportamento di affiliazione nei cani del rifugio, sia nei confronti dei cani che delle persone. *Inoltre, l'arricchimento inanimato sotto forma di giocattoli pieni di cibo promuove anche comportamenti desiderabili nei cani del rifugio* (Herron et al., 2014).

La somministrazione dell'alimento varia in base alla natura dello stesso:

- Per gli alimenti commerciali secchi è possibile utilizzare snackball e giochi di problem solving: appositi quiz da risolvere composti da leve e cassette oppure cilindri e palline forate da far rotolare per ottenere le crocchette;
- Per gli alimenti commerciali umidi, i razionamenti casalinghi, misti o BARF è possibile utilizzare dei giochi in gomma da masticare utili all'arricchimento ambientale di tipo alimentare o tavolette ideate per aumentare l'attività di

leccamento. Si tratta di oggetti in caucciù o plastica da riempire di cibo e spalmare con componenti umide o liquide, che è anche possibile congelare aumentando la durata del pasto.

Queste modalità di somministrazione sono utili a garantire l'appagamento del cane, il quale ha la necessità di mordicchiare, sgranocchiare, masticare, tritare e leccare per rilassarsi, esattamente come avviene nel lupo in natura.

Tutti i cani hanno tale necessità indipendentemente dalla razza alla quale appartengono, tuttavia alcune razze hanno una motivazione più spiccata di altre rispetto all'uso della bocca (ad es. terrier di tipo bull e retriever) (P. Raffo, 2017).

Le attività sopra descritte presuppongono l'utilizzo importante dei muscoli maxillo-facciali, favorendo un rilascio di endorfine che permettono al cane di alleviare lo stress e di percepire uno stato di benessere.

La semplice produzione di endorfine da parte dell'ipofisi ridurrà il rischio di stati di frustrazione e l'insorgenza di maniacalità motivazionale (P. Raffo, 2017).

8. Conclusioni

Nel cane le interazioni fra l'intestino, il microbiota e il Sistema Nervoso Centrale (e di conseguenza il comportamento) sono complesse e ancora non del tutto comprese. Oltre alla corretta alimentazione, dettata da diete formulate su misura per ciascun individuo, si cerca di favorire la corretta composizione del sistema biologico microbiota-intestino tramite l'utilizzo di nutraceutici, functional food o integrazione di specifiche sostanze. Tali approcci, nelle affezioni del comportamento, però possono risultare parziali; in questo senso si sta sperimentando anche un tentativo di utilizzare arricchimenti ambientali di tipo alimentare per mitigare alcuni stati causati dallo stress cronico. Un approccio sinergico tra corretta nutrizione, utilizzo di alimenti funzionali (con conseguente modulazione del microbiota e attivazione dell'asse intestino-cervello) ed un'eventuale modificazione gestionale e comportamentale del cane sembrerebbe la chiave per garantirne l'equilibrio psicofisico tanto ricercato dal proprietario.

9. Bibliografia

- Abildgaard A. et al., 2017. *Probiotic treatment reduces depressive-like behaviour in rats independently of diet.*
- Baj A. et al., 2019. *Glutamatergic Signaling Along the Microbiota-Gut-Brain Axis.* International Journal of molecular sciences.
- Bazinet, R.P. e Layé, S., 2014. *Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease.* Nat. Rev. Neurosci.
- Beata C. et al., 2007. *Effect of alpha-casozepine (Zylkene) on anxiety in cats.* Journal of Veterinary Behavior.
- Belury M.A., 2002. *Dietary conjugated linoleic acid in health: Physiological effects and mechanisms of action.* Annu. Rev. Nutr. 22.
- Bergamo et al., 2006. *Conjugated linoleic acid enhances glutathione synthesis and attenuates pathological signs in MRL/MpJ-Fas lpr mice.* J. Lipid Res. 47
- Biagi G. et al., 2021. *Nutrizione e Alimentazione del cane e del gatto.*
- Birdsall T.C., 1998. *5-Hydroxytryptophan: A clinically-effective serotonin precursor.* Altern. Med. Rev.
- *Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders.* Mayer, 2014.
- Caesar L.K. e Cech N.B., 2019. *Synergy and antagonism in natural product extracts: when 1 + 1 does not equal 2.* Natural Product Reports 36.
- Cahill L., Babinsky R., Markowitsch H.J., McGaugh J.L., 1995. *The amygdala and emotional memory.*
- Camfield D.A. et al., 2014. *Acute effects of tea constituents L-theanine, caffeine, and epigallocatechin gallate on cognitive function and mood: A systematic review and meta-analysis.* Nutr. Rev. 72
- Cannas S., 2021. *Effect of a novel nutraceutical supplement (Relaxigen Pet dog) on the fecal microbiome and stress-related behaviors in dogs: A pilot study.*
- Carlson, 1994. *Physiology of behavior.*
- Casey R., 2002. *Fear and stress in companion animals.* Horwitz D. BSA- VA Manual of Canine and Feline Behavioural Medicine. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Choi J.Y. et al., 2017. *Antarctic krill oil diet protects against lipopolysaccharide-induced oxidative stress, neuroinflammation and cognitive impairment.* Int. J. Mol. Sci. 18.

- Coelho et al., 2018. *Similarity of the dog and human gut microbiomes in the gene content and response to diet*. Microbiome.
- Colangeli R. et al., 2004. *Medicina comportamentale del cane e del gatto*.
- Dehasse J., 2011. *Tutto sulla psicologia del cane*.
- Dominguez-Bello et al., 2010. *Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA.
- Dominguez-Bello, et al. 2019. *Role of the microbiome in human development*.
- Durack J., 2019. *The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy*.
- Fa et al., 2005. *Incorporation and metabolism of c9,t11 and t10,c12 conjugated linoleic acid (CLA) isomers in rat brain*. Biochim. Biophys.
- Fuller R., 1989. *Probiotics in man and animals*. Journal of Applied Bacteriology 66.
- Giussani S. et al., 2016. *Medicina comportamentale del cane, del gatto e dei nuovi animali da compagnia*.
- Herron et al., 2014. *Effects of environmental enrichment on the behavior of shelter dogs*.
- Honnefer J.B. et al., 2014. *Microbiota alterations in acute and chronicgastrointestinal inflammation of cats and dogs*. World Journal of Gastroenterology.
- Huang et al., 2020. *The canine gastrointestinal microbiota: early studies and research frontiers*. Gur Microbiomes 11.
- Schmidt K., 2015. *Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers*.
- Kiecolt-Glaser et al., 2011. *Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students: A randomized controlled trial*. Brain. Behav. Immun.
- Kim J.H. et al., 2016. *Conjugated linoleic acid: potential health benefits as a functional food ingredient*. Annu Rev. Food Sci. Technol.
- Ley R.E. et al., 2005. *Obesity alters gut microbial ecology*. Proceedings of National Academy of Sciences of USA.
- Lu K., et al., 2004. *The acute effects of L-theanine in comparison with alprazolam on anticipatory anxiety in humans*. Hum. Psychopharmacol. 19.

- Lyu et al., 2018. *Changes in the feeding habits promoted the differentiation of the composition and function of the gut microbiotas between domestic dogs (Canis Lupus Familiaris) and grey wolves (Canis Lupus)*. AMB Express, 8.
- Marchesini R., 2007. *Il canile come presidio zooantropologico. Da struttura problema a centro di valorizzazione del rapporto con il cane*.
- Marteau P. et al., 2004. *Review Article: gut flora and inflammatory bowel disease*. Alimentary Pharmacology and Therapeutics.
- N. Gourkow, 2016. *Effect of cognitive enrichment on behavior, mucosal immunity and upper respiratory disease of shelter cats rated as frustrated on arrival*. Preventive Veterinary Medicine.
- Neilson J.C., 2002. *Fear of places and things*. Horwitz D. BSAVA Manual of Canine and Feline Behavioural Medicine. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Raffo P., 2017. *Evviva, si mastica!*
- Palestini C. et al., 2010. *Efficacy of a diet containing caseinate hydrolysate on signs of stress in dogs*. Journal of Veterinary Behavior.
- Pilla R., Suchodolski J.S., 2020. *The role of the canine gut microbiome and metabolome in health and gastrointestinal disease*. Frontiers in Veterinary Science.
- Rapaport, 2016. *Inflammation as a predictive biomarker for response to omega-3 fatty acids in major depressive disorder: A proof-of-concept study*. Mol. Psychiatry 21, 71 e 79.
- Roediger W., 1980. *Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man*. Gut 21.
- Sarkar S.R., Banerjee S., 2020. *Gut microbiota in neurodegenerative disorders*.
- Saettone V. et al., 2020. *State-of-the-art of the Nutritional Alternatives to the Use of Antibiotics in Humans and Monogastric*. Animal 10.
- Sandri M. et al., 2017. *Raw meat based diet influences faecal microbiome and end products of fermentation in healthy dogs*. BMC Veterinary Research 13.
- Swanson K.S. et al., 2011. *Phylogenetic and gene-centric metagenomic of the canine intestinal microbiome reveals similarities with human and mice*. The ISME Journal.
- Jenkins T.A., 2016. *Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis*.

- Turner E.H. et al., 2006. *Serotonin a la carte: Supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan*. Pharmacol. Ther. 109
- Tynes V., 2021. *Nutritional Management of Behavior and Brain Disorders in Dogs and Cats*.
- Vàsquez-Baeza et al., 2016. *Dog and human inflammatory bowel disease rely on overlapping yet distinct dysbiosis networks*. Comparative study 3.
- Wallis et al., 2020. *The Genetic Basis of Obesity and Relat Metabolic Disease in Humans ind Companion Animal*. Genese 11.
- Yadav M. et al., 2018. *A review of metabolic potential of human gut microbiome in human nutrition*. Archives of Microbiology.