



KOIRIEN ÄÄNIARKKUUDEN HOITO

Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma



Tiina-Maija Sipilä

Kliinisen tuotantoeläinlääketieteen osasto, Eläinten pito ja hyvinvointi

Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto, Farmakologia ja toksikologia

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Helsingin yliopisto

2017



Tiedekunta - Fakultet - Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto - Avdelning – Department Kliinisen tuotantoeläinlääketieteen osasto Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare - Author Tiina-Maija Sipilä			
Työn nimi - Arbetets titel - Title Koirien eroahdistuksen hoito			
Oppiaine - Läroämne - Subject Eläinten pito ja hyvinvointi Farmakologia ja toksikologia			
Työn laji - Arbetets art - Level Lisensiaatin tutkielma		Aika - Datum - Month and year 2/2017	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 43
Tiivistelmä - Referat – Abstract <p>Tutkielman tavoitteena on kirjallisuuskatsauksen avulla selvittää koirien ääniarpuuden hoitomahdollisuuksia. Pääpaino pidetään käyttäytymisterapiaa tukevassa lääkehoidossa, mutta myös käyttäytymis- ja feromoniterapiaa, ääniarpuuden taustaa sekä pelkoon ja ahdistukseen liittyvien välittäjäaineiden toimintaa esitellään.</p> <p>Ääniarpuus on sekä omistajan että koiran elämää hankaloittava ongelma. Yleisiä pelottavia ääniä ovat mm. ilotulitteet ja ukkosmyrskyt. Ääritilanteissa pienemmätkin terävät äänet, kuten auton ovien sulkeutuminen, saattavat aiheuttaa pelkoa ja erityisesti tämänkaltaiset pelot alkavat rajoittaa normaalia elämää. Tämän vuoksi on tärkeää, että äänipelkoon suhtaudutaan samoin kuin mihin tahansa fyysiseen sairauteen ja eläinlääkärin ovat tietoisia hoitovaihtoehtoista.</p> <p>Ääniarpuuden hoidon perustana on käyttäytymisterapia eri metodeineen. Tähän voidaan tarvittaessa yhdistää muun muassa feromoniterapia tai lääkehoito. Lääkehoidon tarkoitus on auttaa käyttäytymisterapian etenemisessä, eikä niinkään olla pysyvä ratkaisu ongelmaan. Osa koirista voi tarvita jatkuvaakin lääkitystä, mutta käyttäytymisterapia tulisi silti olla osana hoitoa.</p> <p>Lääkityksistä bentsodiatsepiineilla on voimakas ahdistusta lievittävä vaikutus, mutta samaan aikaan sivuvaikutuksena saattaa ilmetä esimerkiksi lisääntynyttä aggressiota. Äänipelon suhteen bentsodiatsepiinit ovat tehokkaita ja nopeavaikutteisia; alpratsolaami on käytännössä annostelutiheyden kannalta diatsepaamia parempi vaihtoehto.</p> <p>Uusin valmiste äänipelon hoitoon on suun limakalvolle annosteltava deksmedetomidiniageeli. Aiheesta ei ole vielä kovin kattavia tutkimuksia, mutta tähän mennessä saadun tiedon mukaan deksmedetomidiniageeli olisi erittäin hyvä lääkitysvaihtoehto akuutteihin pelkotilanteisiin.</p> <p>Trisyklisistä masennuslääkkeistä klomipramiini on yleinen eroahdistuksen hoidossa, mutta sillä on saatu hyviä tuloksia myös äänipelon hoidossa käyttäytymisterapian tukena. Klomipramiini on kuitenkin soveltuvampi pitkäjänteisempään hoitoon, kuin äkillisen, voimakkaan ärsyksen yhteydessä. Ahdistuksen lieventämiseksi voidaan klomipramiinin lisäksi joutua käyttämään esim. alpratsolaamia tilanteissa, joissa klomipramiini teho yksinään on riittämätön.</p> <p>Serotoniinin takaisinoton estäjästä fluoksetiiniä on tutkittu käyttäytymisperäisten ongelmien hoidossa mutta ei niinkään pelkän ääniherkkyyden osalta. Ahdistuksen lieventämisessä fluoksetiini kuitenkin on toimiva, yhdistettynä tarvittaessa bentsodiatsepiineihin.</p> <p>Monoamiinioksidaasiestäjä selegiliini esiintyy kirjallisuudessa myös vaihtoehtona käyttäytymisongelmien hoidossa, mutta tutkimusnäyttö ei tue sen ahdistusta lievittävää vaikutusta. Sen sijaan selegiliini on ilmeisen menestyksellisen seniin dementiaan hoidossa.</p>			
Avainsanat - Nyckelord - Keywords Äänipelko, ääniarpuus, käytösterapia, feromoni, D.A.P., diatsepaami, alpratsolaami, klomipramiini, deksmedetomidini, fluoksetiini, selegiliini			
Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where deposited HELDA – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) - Instruktor och ledare - Director and Supervisor(s) Laura Hänninen (johtaja) Kati Salla (ohjaaja)			

SISÄLLYS

1 JOHDANTO.....	1
2 ÄÄNIARKUUS	2
2.1 Oireet ja esiintyvyys	2
2.2 Altistavat tekijät	3
3 KÄYTTÄYTYMISTERAPIA.....	6
4 FEROMONIT	8
4.1 D.A.P.	9
5 KESKUSHERMOSTON VÄLITTÄJÄAINEET	10
5.1 Serotoniini.....	10
5.2 Dopamiini.....	11
5.3 Noradrenaliini	11
5.4 Gamma-aminovoihappo.....	12
5.5 Glutamaatti	12
6 BENTSODIATSEPIINIT.....	13
6.1 Alpratsolaami	14
6.1.1 Farmakodynamiikka ja –kinetiikka	14
6.1.2 Käyttö.....	15
6.2 Diatsepaami	15
6.2.1 Farmakodynamiikka ja –kinetiikka	15
6.2.2 Käyttö.....	16
7 TRISYKLISET MASENNUSLÄÄKKEET	18
7.1 Klomipramiini	18
7.1.1 Farmakodynamiikka ja -kinetiikka	18
7.1.2 Käyttö.....	19
8 α_2 -AGONISTIT.....	22
8.1. Deksmetomidini	22
8.1.1 Farmakodynamiikka ja –kinetiikka	22
8.1.2 Käyttö.....	23
9 SSRI-LÄÄKKEET	25
9.1 Fluoksetiini.....	25
9.1.1 Farmakodynamiikka ja –kinetiikka	25
9.1.2 Käyttö.....	26

10 MAO-ESTÄJÄT	28
10.1 Selegiliini	28
10.1.1 Farmakodynamiikka ja -kinetiikka	28
10.1.2 Käyttö.....	28
11 SEROTONIINIOIREYHTYMÄ	30
12 POHDINTA.....	32
13 LÄHTEET.....	36

1 JOHDANTO

Ääniarkuus on selkeästi koiran ja omistajan elämänlaatua huonontava ja rajoittava tekijä. Parhaassa tilanteessa koira pelottavat ääniärsykkeet ovat ennakoitavissa ja esiintyvät harvoin, ääritilanteessa jokapäiväisen elämän äänet saavat aikaan pelkoreaktion koirassa. Pelon kanssa kamppaileminen vaikuttaa myös omistajan ja koiran suhteeseen, sekä pahimmillaan johtaa koiran eutanasiaan. Edellä mainituista syistä eläinlääkärin osallistuminen ääniarkuuden hoitoon on erittäin tärkeää.

Tutkielman tarkoitus onkin kartoittaa koirien ääniarkuuden eri hoitovaihtoehtoja, painottuen lääkinnällisiin hoitoihin. Tarkoituksena on myös arvioida eri hoitomuotojen ja lääkeaineiden tehokkuutta, sivu- ja haittavaikutuksia, annostelua sekä vaikutusta hermoston välittäjäaineisiin. Olennaisena osana hoitoa, joskin pienemmässä osassa tässä kirjallisuuskatsauksessa, on erityisesti käyttäytymisterapia. Tämän lisäksi feromonit saattavat tuoda lisähyötyä terapiaan.

2 ÄÄNIARKUUS

2.1 Oireet ja esiintyvyys

Yleisin äänipelon kohde ovat ilotulitteet, mahdollisesti niiden yllättävän luonteen ja voimakkaiden aistiärsykkeiden vuoksi (Blackwell ym. 2013). Toinen yleinen ääniin liittyvä pelko on myrskypelko. Myrskypelolla ei tarkoiteta erikseen pelkkää ukkosen äänen pelkoa, vaan siihen liittyvät myös mm. vaihtelut ilmanpaineessa sekä tuulen ääni (Crowell-Davis ym. 2003).

Tyypillisimpiä äänipelon oireita ovat ääntely, vapiseminen, piiloutuminen, ihmisten huomion hakeminen, nuoleskelu, läähättäminen sekä matala kehon asento (Beerda ym. 1997, Levine ym. 2007, Blackwell ym. 2013). Nämä ovat samalla omistajille helpoiten havaittavissa olevia oireita, siinä missä liiallinen syljeneritys tai vähentynyt aktiivisuus ovat vaikeampia tunnistaa ja siten todennäköisesti vähemmän raportoituja (Blackwell ym. 2013).

Pelon aiheuttajalle altistuminen aiheuttaa myös stressireaktiona veren kortisolipitoisuudessa nousun, keskimäärin kolminkertaiseksi normaalista. Pelokkaammilla tai kiihkeämmillä koirilla kortisolipitoisuus nousee samassa suhteessa kuin ulkoisesti rauhallisemmilla yksilöillä (Dreschel & Granger 2005). Pelon on myös todettu lyhentävän eliniänodotetta, lähinnä nopeuttamalla omistajan eutanasiapäätöstä, sekä sillä on todettu yllättävä alustava yhteys lisääntyneisiin iho-oireisiin (Dreschel 2010).

Ääniarkuuden esiintyvyydeksi on omistajille suunnatun kyselyn avulla arvioitu 25 %, kyselyssä omistajat itse määrittelivät kokevatko koiransa pelkäävän ääniä. Kuitenkin samassa tutkimuksessa toteutetuissa henkilökohtaisissa haastatteluissa erillisten ääniarkuuteen liittyvien oireiden esiintyvyydeksi saatiin jopa 49 %. Tämän lisäksi haastatelluista omistajista 10 % eivät pitäneet koiraansa pelokkaana, vaikka haastattelun perusteella pelko-oireita esiintyi. Yhteensä 21 % omistajista kertoivat koiriensä reagoivan ääneen, mutta eivät pitäneet reaktiota varsinaisesti pelkona. Tämä saattaa viitata siihen, että omistajat eivät tunnista kaikkia koiran pelko-oireita, jolloin

pelon todellinen esiintyvyys on omistajien omaa arviota suurempi. Joka tapauksessa voidaan sanoa, että äänipelko on eri muodoissaan yleinen ongelma koirilla (Blackwell ym. 2013).

2.2 Altistavat tekijät

Ääniarkuuden itsessään on todettu yleistyvän, eli ajan myötä eri äänet saattavat aiheuttaa samanlaisen reaktion kuin ääni, joka on alun perin ollut pelottava. Yleistyvistä ärsykkeistä esimerkkinä ovat erityisesti raketit, salamointi ja aseiden laukaukset, jotka kaikki ovat luonteeltaan samankaltaisia ja räjähtäviä. Ajan myötä pelon yleistymisen lisäksi myös itse koiran ikä on riskitekijä ääniarkuuden lisääntymiselle. Sen lisäksi, että koiralla on iän myötä ollut enemmän mahdollisuuksia altistua pelottaville äänille ja sitä kautta näyttää pelkoa niitä kohtaan, voi ääniä kohtaan herkistyä niin että yhä pienemmät ärsykkeet aiheuttavat pelkoa. Myös iän myötä ilmenevät kognitiiviset puutteet, eli puutteet eläimen kyvyssä käsitellä aistien tuomia ärsykeitä, saattavat altistaa ääniarkuuden kehittymiselle. Näillä tavoin oireilu voi tulla näkyvämmäksi omistajille ajan kuluessa (Blackwell ym. 2013).

Pennun nuorena kokemien äänien vaikutuksesta ääniarkuuden kehitykseen on ristiriitaista tietoa. On todettu, että ensimmäisen kuuden elinkuukauden aikana saadut monipuoliset ärsykkeet ja sosiaalistaminen suojaavat erilaisilta käyttäytymishäiriöiltä, mukaan lukien ääniarkuudelta. Toisaalta varhaiset ääniärsykkeet taas voivat altistaa ääniarkuudelle (Appleby ym. 2002, Blackwell ym. 2013). Ääniherkkyyttä pidetään myös perinnöllisenä, joskin periytyvyyteen vaikuttavat useammat geenit ja olosuhteet. Äänien pelko ei myöskään ole yksittäinen diagnoosi, vaan sillä voi olla monia ilmenemismuotoja, mikä hankaloittaa periytyvyyden tarkempaa tutkimista (Overall ym. 2016).

Elämän alkutaipaleesta on havaittu, että syntymäpaikassaan pennusta aikuiseksi kasvatetuilla yksilöillä on selvästi vähemmän ääniarkuutta. Osaltaan syntymäpaikassaan kasvamisen suojaava vaikutus saattaa selittyä sillä, että pentu tottuu alusta asti ympäristön tyypillisiin pelottaviin ääniin. Toisaalta voidaan ehkä myös kyynisesti olettaa, että esimerkiksi kasvattaja-omistajat, joiden koirat tyypillisimmin kasvavat aikuisiksi syntymäpaikassaan, ovat haluttomampia raportoimaan äänipelon kaltaista

ongelmakäyttäytymistä aikuisiksi kasvaneissa jalostusyksilöissään. Koiran hankintapaikka, esimerkiksi lemmikkieläinkauppa, löytöeläintalo tai kasvattaja, ei vaikuta merkittävästi ääniarkuuden esiintyvyyteen (Blackwell ym. 2013). Sijoitusnarttujen, jotka synnyttävät muualla kuin vakituksessa asuinpaikassaan, jälkeläiset ovat yllättäen vähemmän pelokkaita ja ääniherkkiä kuin kotona syntyneet. Paikanvaihdoksen emälle tuoma stressi välittyy pennuille, mikä saattaa jatkossa olla yksilölle hyödyksi (Parker ym. 2004, Stamatakis ym. 2008, Tiira & Lohi 2015).

Useamman koiran laumassa elämistä voidaan pitää suojaavana tekijänä äänipelon kehittymiselle. Dreschelin ja Grangerin (2005) myrskyaltistuskokeen yhteydessä tallennetuissa videoissa lauman muut koirat eivät ottaneet kontaktia pelkäävään koiraan, joten lauman suoranaisesta aktiivisesta turvan tuomisesta ei kuitenkaan ole kyse. Pääsääntöisesti pelkäävien eläinten veren kortisolipitoisuus nousee; laumassa elävien koirien veren kortisolipitoisuuden on havaittu nousevan pelkotilanteessa vähemmän kuin yksin elävien. Toisaalta lähtökohtaisesti taso on jo korkeampi, mikä saattaa viitata laumassa elämisen aiheuttamaan jatkuvampaan, lievään stressiin (Dreschel & Granger 2005). Iimuran (2006) mukaan kuitenkin noin viidesosa useamman äänipelkoisen koiran omistajista oli sitä mieltä, että pelko on opittu tai kopioitu toisten, pelkäävien koirien käyttäytymisestä, tässä tapauksessa laumassa elämistä saatettaisiin pitää altistavana tekijänä ääniarkuudelle.

Paukuarkuutta on todettu uroksilla enemmän kuin nartuilla, mikä mahdollisesti johtuu työskentelevien metsästyskoirien urospainotteisesta sukupuolijakaumasta; altistuessaan laukauksille useammin niiden reaktiot huomataan helpommin. Kuitenkin ilmiö havaitaan myös roduilla, jotka eivät ole metsästyskäytössä. Todennäköisesti samankaltaisesta syystä johtuen esimerkiksi cockerspanieleilla, springerspanieleilla ja labradorinnoutajilla on havaittu keskimääräistä vähemmän ääniarkuutta, sillä työskentelykyky on alun perin ohjannut niiden jalostusta ja ääniarat koirat eivät ole päässeet jatkamaan sukua (Blackwell ym. 2013).

Ääniarkuuden ja muiden pelkotilojen tai eroahdistuksen yhteydestä toisiinsa on ristiriitaista tutkimustietoa (Overall ym. 2001, Blackwell ym. 2013). Tuloksiin on

vaikuttanut myös kyselytapa; kysytäänkö omistajien mielipidettä siitä, onko koira pelokas, vai kysytäänkö yksittäisiä pelon oireita. Omistajien oman tulkinnan mukaan koirat harvoin pelkäävät useampia asioita, mutta tarkempien oirekuvausten perusteella ainakin ääniarkuuden yleistyminen äänestä toiseen vaikuttaisi olevan melko yleistä (Blackwell ym. 2013). Blackwell ym. (2013) totesivat Overallin ym. (2001) tutkiman populaation koostuvan potilasmateriaalista, jolloin eri ahdistus- ja pelkotilojen esiintyvyys saattaa olla suurempi ja otanta näin vääristyä. Pelko saattaa esimerkiksi yleistyä äänipelosta eroahdistukseen, mikäli koira yksin ollessaan altistuu koville äänille eikä pysty hakemaan tarvitsemaansa turvaa omistajasta.

3 KÄYTTÄYTYMISTERAPIA

Käyttäytymisterapiaan ryhdyttäessä omistajan on tärkeää työskennellä yhteistyössä eläinlääkärin kanssa. Pelkotilat ja muut käyttäytymishäiriöt vaativat aina fyysisten syiden poissulun, lisäksi hoidon aikana on tärkeää tarkkailla mahdollisia uusia oireita tai muita muutoksia terveydentilassa, etenkin vanhemmilla yksilöillä. Koska käyttäytymisongelmat johtavat monesti etenkin hoitamattomina koiran eutanasiaan, on myös tärkeää, että ammattilainen tarkkailee edistymistä ja lähestyy tilannetta samalla järjestelmällisyydellä kuin mitä tahansa lääketieteellistä aihetta. Ahdistus ja pelko eivät yleensä ole koulutuksen puutteesta johtuvia tiloja, vaan liiallisesti esiintyvinä patologista käyttäytymistä. Potilaat vastaavat yleensä hyvin ympäristön muokkaamiseen sekä esimerkiksi rentoutumis- ja poisherkestämisharjoituksiin, mahdollisesti yhdistettynä oireita lievittävään lääkitykseen (Seibert & Landsberg 2008). Lisäksi vastaehdollistamisella on saatu hyviä tuloksia (Levine & Mills 2008). Omistajat kuitenkin hakeutuvat melko harvoin hoitoon koiriensa ääniarkuuden vuoksi, tutkimuksen mukaan alle kolmannes on hakenut apua lemmikkinsä pelkoon. Vielä harvempi hakee apua asiaan perehtyneiltä ammattilaisilta, ja alle puolet näistäkin eläinlääkärin vastaanotolta. Eläinlääkäreillä on tärkeä rooli äänipelon tunnistamisessa ja hoitamisessa sekä tarpeen mukaan potilaiden eteenpäin ohjaamisessa. Täten sekä eläinlääkäreitä että asiakkaita tulisi kouluttaa pelon tunnistamisessa sekä tuoda ilmi, että hoitoa on saatavilla ja sillä voidaan saada hyviäkin tuloksia (Blackwell ym. 2013).

Käyttäytymisterapian yhteydessä omistajia tulee ohjeistaa pelkotilanteissa toimimiseen. Omistajan tulisi suhtautua välinpitämättömästi pelottaviin ääniin ja mahdollisuuden mukaan pyrkiä peittämään ne esim. radion taustamelulla. Koiralle tulisi taata turvallinen ympäristö ja mahdollinen piilopaikka ilman karkaamismahdollisuutta sekä tilanteeseen olisi hyvä ottaa mukaan ääniä pelkäämätön koira rauhoittamaan pelkäävää potilasta. Koira ei koskaan tule rangaista pelosta (Mills 2005).

Poisherkestäminen voidaan, äänipelon ollessa kyseessä, aloittaa ääninauhoitteella pelottavista äänistä. Koiran ollessa rento ja tutussa tilassa, soitetaan ääntä suurimmalla tasolla, joka ei vielä aiheuta pelko-oireita. Tällä tasolla aluksi totutetaan koira ääneen,

jonka jälkeen sitä voimistetaan hieman päivittäin, pysyen edelleen koiralle tutussa ympäristössä (Rogerson 1997, Mills 2005). Poisherkestämisen aikana koira ei saisi missään vaiheessa päästä pelkotilaan, vaan olotilan tulee olla mukava ja rento. Poisherkestämisprosessia voidaan mahdollisesti nopeuttaa käyttämällä feromonivalmisteita koulutuksen yhteydessä. Mikäli tilanne on alussa vakava, voidaan turvautua lääkehoitoon koulutuksen yhteydessä pelkoreaktioiden lieventämiseksi, mutta tavoite on lopulta saada koira pois lääkitykseltä. Nauhoitteilla toteutettu poisherkestäminen ei aina korreloi tositilanteen kanssa ja reaktiot tosielämässä saattavat olla yllättäviä. Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että koirat aistivat äänet eri ympäristöissä eri tavalla (Mills 2005). Lisäksi pelkoihin liittyy monesti muitakin ärsykeitä kuin ääni, esimerkiksi ilotulitteiden yhteydessä välkkyvät valot ja oudot hajut sekä myrskyjen aikana ilmanpaineen muutokset ja tuuli, minkä vuoksi pelkkään ääneen siedättäminen ei välttämättä ratkaise tilannetta lopullisesti (Landsberg ym. 2015).

Toinen tärkeä työkalu poisherkestämisen lisäksi on vastaehdollistaminen. Vastaehdollistaminen voidaan aloittaa poisherkestämisen jälkeen lisäämällä alkuperäiseen tilanteeseen liittyneitä ärsykeitä yksi kerrallaan. Ärsykkeiden lisääntyessä koira saa palkinnon, esimerkiksi ruokaa, leluja tai sosiaalista palkkaa. Mitä enemmän ärsykeitä kertyy, sitä paremman palkan koira saa ja alkaa toistojen myötä pitää ärsykettä positiivisena asiana (Rogerson 1997, Mills 2005). Sekä vastaehdollistaminen että poisherkestäminen on hyvä toteuttaa äänilevyjen avulla, mikäli mahdollista. Tällöin saadaan kontrolloitua ärsykkeiden esiintymistä ja voimakkuutta, lisäksi on todettu että 8 viikon hoidon aikana on saatu pidempiaikaisestikin kestäviä tuloksia (Levine & Mills 2008).

Tilanteen edistyminen äänipelkoa hoidettaessa on odotettavaa 90 prosentilla tapauksista, mutta täydellinen paraneminen on harvinaista. Ennusteeseen saattaa vaikuttaa se, miten kauan koira on kärsinyt pelosta. Toinen vaikuttava tekijä koulutukseen vaikuttaisi olevan koiran palkkautuvuus, eli palkan ”arvo” koiran silmissä sekä vaste palkkaukseen (Mills 2005).

4 FEROMONIT

Osa nisäkkäistä, esimerkiksi koirat, erittää imettäessään jälkikasvua rauhoittavia feromoneja maitorauhasrivistöjen välisestä uurteesta. Näissä feromoneissa on eri nisäkkäillä sama kolmen rasvahapon peruskoostumus sisältäen oleiinihappoa, palmitiinihappoa ja linolihappoa. Näiden lisäksi koiran kyseinen feromoni koostuu myristiinihaposta, lauriinihaposta, pentadekaanihaposta sekä steariinihaposta. Rasvahappoja hajottavien bakteerien osuus feromonien aistimisessa on tärkeä, sillä ne muokkaavat rasvahappoja metyyliestereikseen. Metyyliesterit ovat feromonivaikutukseltaan yhtä tehokkaita kuin alkuperäiset rasvahapot, mutta lisäksi haihtuvia huoneenlämmössä (20 °C) päästen näin leviämään tehokkaammin ympäristöön. Feromonin erityys havaitaan 3–4 päivän kuluttua syntymästä ja se jatkuu 2–5 päivää vieroittamisen jälkeen (Pageat & Gaultier 2003).

Koirat aistivat feromonit nenäontelossa sijaitsevalla vomeronasaalielimellä. Vomeronasaalielimen aukko on normaalitilassa suljettuna, minkä vuoksi aistimukseen liittyykin usein ns. flehmen-reaktio. Flehmen-reaktiossa ylähuuli nousee ja vomeronasaalielimeen johtava tiehyt laajenee sallien feromonin pääsyn vomeronasaalielimeen. Feromonin osaset sitoutuvat tuotettuun limaeritteeseen ja feromonia sitoviin proteiineihin jolloin ne pääsevät stimuloimaan sensoristen solujen reseptoreita. Feromonit eivät siis itsessään imeydy elimistöön ja tämän vuoksi teollisesti tuotetut feromonit eivät ole toksisia eikä niillä ole haittavaikutuksia (Pageat & Gaultier 2003).

Annosteltaessa teollisesti tuotettua feromonia jäävät aistimuksesta puuttumaan avustavat visuaaliset signaalit, jotka aiheuttavat flehmen-reaktion, joka puolestaan avustaa feromonin pääsyä vomeronasaalielimeen. Näin ollen feromonia joudutaan annostelemaan ilmaan suhteellisen paljon, että koira aistii feromonin ja se pääsee vaikuttamaan vomeronasaalielimeen (Pageat & Gaultier 2003).

4.1 D.A.P.

D.A.P. (dog appeasing pheromone, nykyinen Adaptil, Ceva Santé Animale, Ranska) vastaa imettävien narttujen erittämää rauhoittavaa feromoniamia ja on avuksi erilaisissa pelkotilanteissa myös aikuisilla koirilla (Pageat & Gaultier 2003). D.A.P. on todettu toimivaksi pelon vähentämisessä käyttämällä plasebokontrolloitua koeasetelmaa sekä keinotekoista myrskyä äänitteen muodossa. D.A.P.-ryhmän koirat osoittivat keskimäärin vähemmän pelon tai ahdistuksen merkkejä myrskyaltistuksen jälkeen kuin ennen sitä, vastaavasti verrokkiryhmän pelko oli suurempaa. Kokeen edetessä testikoirat oppivat ennakoimaan tulevaa myrskyaltistusta assosioimalla koetilanteen valmistelut myrskyyn. Näissä tilanteissa D.A.P.-ryhmän koirien pelko oli kuitenkin lievempää kuin verrokkiryhmän (Landsberg ym. 2015).

Ilotulitteiden pelon hoidossa D.A.P. on saanut aikaan hyviä tuloksia. 30 koiran ryhmässä 14 pelon oireesta 13:n esiintyminen keskimääriin vähentyi koirien altistuessa ilotulituksille vähintään neljäksi koejakson aikana. Oireista juoksentelu, piiloutuminen, tuhoaminen, läähätys, tärinä, liiallinen syljeneritys, kyyristely, korvien luimistelu tai hännän koipien välissä pitäminen, ääntely sekä levottomuus vähenivät merkittävästi. Oireista ainoastaan juoksentelu oli kaikilla tutkimuksen koirilla johdonmukaisesti vähentynyt, muiden oireiden jakautuminen oli yksilöllistä (Sheppard & Mills 2003).

D.A.P. vähentää erityisesti pelkoon liittyvää aktiivisuuden lisääntymistä, pelkoon liittyvässä aktiivisuuden vähenemisessä ei havaita merkittävää eroa (Landsberg ym. 2015). Lisäksi sen huomattiin johdonmukaisesti lisäävän piiloutumiskäyttäytymistä myrskypelon yhteydessä, ilotulitteiden kohdalla piiloutuminen pääosin vähenee. Aktiivisuuden väheneminen yhdessä entisellään pysyneen tarkkaavaisuuden kanssa osoittaa, että D.A.P. ei vaikuta koiran havainnointikykyyn vaan auttaa koiria asettumaan ja kokemaan asiat vähemmän pelottavina (Sheppard & Mills 2003, Landsberg ym. 2015). Tutkimukseen osallistuneet koiranomistajat ovat olleet pääosin tyytyväisiä D.A.P:n käyttöön (70 %) ja suurin osa (80 %) on halukas jatkamaan hoitoa (Sheppard & Mills 2003). D.A.P:ia suositellaankin käytettäväksi käyttäytymisterapian rinnalla myrskypelon hoitoon, lisäksi olisi suositeltavaa, että koiralla olisi pelkotilanteessa mahdollisuus piilopaikkaan (Landsberg ym. 2015).

5 KESKUSHERMOSTON VÄLITTÄJÄAINEET

Hermoston välittäjäaineet ovat keskeisessä roolissa pelko- ja ahdistustiloissa. Peruseriaatteiltaan hermoston välittäjäaineet toimivat viestinviejinä hermosolusta toiseen erittymällä kahden hermosolun väliseen synapsirakoon ja sitoutumalla reseptorien välityksellä synapsiraon jälkeiseen (postsynaptiseen) hermosoluun. Viestinvälitysprosessi loppuu, kun välittäjäaine otetaan takaisin synapsiraosta sitä edeltävään (presynaptiseen) hermosoluun (Vermeire ym. 2011). Kuten ihmisissä, myös koirissa erityisesti serotonergisten ja dopaminergisten hermostoreittien epäillään olevan vahvasti mukana säätelemässä reaktioita, esimerkiksi ahdistukseen liittyvissä ongelmassa (Riva ym. 2008). Koska katsauksessa esitellyt lääkkeet vaikuttavat keskushermoston välittäjäaineisiin, käydään alla läpi tärkeimpiä välittäjäaineita.

5.1 Serotoniini

Serotoniini on monoamiini, jota tuotetaan ruoasta saatavasta aminohaposta, L-tryptofaanista. Serotoniinia tuotetaan aivorungon raphe-tumakkeissa ja se varastoidaan vesikkeleissä presynaptisen hermosolun solukalvon läheisyyteen, mistä se eritetään synapsirakoon. Serotoniinia takaisinotetaan synapsiraosta serotoniinikuljettajien avulla, lisäksi sitä myös hajotetaan monoamiinioksidaasin (MAO) toimesta (Crowell-Davis & Poggiagliolmi 2008).

Serotoniini on osallisena monissa elimistön toiminnoissa sekä käyttäytymisessä, kuten pelossa, ahdistuksessa ja pakko-oireisuudessa (Vermeire ym. 2011). Keskushermostossa serotoniini osallistuu käyttäytymisen, huomiokyvyn, sydän- ja hengitystie-elimistön, ruumiinlämmön, unirytmien ja ruokahalun säätelyyn sekä seksuaalisiin toimintoihin, aggressioon ja kivun tuntemiseen. Keskushermoston lisäksi serotoniinia tuotetaan ja varastoidaan suolistossa sekä pienemmissä määrin verihiiutaleissa. Serotoniini vaikuttaa ääreishermoston kautta stimuloivasti myös verisuonten supistumiseen, verihiiutaleiden kasautumiseen sekä suoliston liikkeeseen ja erityykseen. Lisäksi serotoniinilla on vaikutusta kohdun ja keuhkoputkien supistumiseen (Crowell-Davis & Poggiagliolmi 2008, Mohammad-Zadeh ym. 2008).

5.2 Dopamiini

Dopamiini on katekoliamiini, jota tuotetaan aminohappo tyrosiinista keskiaivoissa ja muissa aivojen syvissä osissa (McGeer & McGeer 1980, Stoleran & Price 2015). Synapsiraon dopamiinitason tärkeimpiä säätelijöitä ovat dopamiinikuljettajat sekä solunulkoista dopamiinia hajottavat entsyymit, MAO ja katekoli-O-metyylitransferaasi (COMT) (Simpson & Papich 2003, Stoleran & Price 2015).

Dopamiinireseptoreita on löydetty viittä eri tyyppiä. Tärkeimmät dopaminergiset vaikutukset kohdistuvat dorsaalisen aivojuovion kautta sen säätelyyn motorisiin toimintoihin, ventraalisen aivojuovion kautta motivaatioon ja tulevaisuuden ennakoimiseen, manteliumakkeen välityksellä tunnetoimintaan sekä aivokuoren välityksellä huomiokykyyn ja työmuistiin. Dopamiini säätelee edellä mainittuja toimintoja yhdessä gamma-aminovoihapon ja glutamaatin kanssa (Stoleran & Price 2015).

Koska dopamiini on adrenaliinin ja noradrenaliinin synteessin välituote, todennäköisesti sen pitoisuus hermosolussa lisääntyy, mikäli noradrenaliinin tuotanto nousee. Noradrenaliinin pitoisuus nousee fysiologisissa reaktioissa sekä mikäli sen takaisinotto lääkkeellisesti estetään (Stahl 2014, Stoleran & Price 2015).

5.3 Noradrenaliini

Noradrenaliini on katekoliamiini, jota muodostetaan tyrosiinista dopamiinin välityksellä. Noradrenaliinia tuotetaan lähes yksinomaan aivorungon sinitumakkeen alueelta. Myös noradrenaliini tuhoutuu MAO:n ja COMT:n vaikutuksesta (Stahl 2013, Stoleran & Price 2015).

Noradrenaliini osallistuu mm. seksuaaliseen kiihottumiseen, uneen, aistituntemuksiin ja avaruudelliseen hahmottamiseen aivojen kuorikerroksessa, sekä aiheuttaa erityisesti pakoreaktion (ns. fight or flight) yhteydessä fysiologisia oireita ja sympaattisen hermoston aktivaatiota. Tähän lukeutuu mm. pienten verisuonien supistuminen, sykkeen tihtyminen sekä sileän lihaskudoksen rentoutuminen (Stoleran & Price 2015). Ahdistuneilla ihmisillä on mitattu normaalia suurempia

noradrenaliinipitoisuuksia aivoissa ja selkäydinnesteessä (Wyatt ym. 1971), lisäksi itsemurhan uhreilla on havaittu normaalia enemmän adrenergisiä reseptoreita keskushermostossa (Mann ym. 1986). Rotilla aiheutetun keskushermoston noradrenaliinipuutoksen taas on todettu helpottavan ahdistusoireita (Lapiz ym. 2001, Sziray ym. 2010). Muun muassa näillä perusteilla lisääntyneen noradrenaliinin oletetaan olevan myös osallisena ahdistustuntemuksiin (Vermeire ym. 2011).

5.4 Gamma-aminovoihappo

Gamma-aminovoihappo eli GABA on yksi tärkeimmistä hermoimpulsseja estävistä välittäjäaineista ja sitä on kaikkialla aivoissa. GABA vähentää postsynaptisen solukalvon ärtyvyyttä ja nostaa aktiopotentiaalikynnystä, hilliten tällä tavoin hermoimpulssin kulkua. GABA:n tärkein vaikutuspaikka on aivokuoressa sekä heti sen alla subkortikaalisilla alueilla säätelemässä hermosolujen välistä kommunikaatiota ja käsittelemässä informaatiota (Vermeire ym. 2011, Stolerman & Price 2015).

On viitteitä, että GABA on osallisena ahdistusoireissa sen pitoisuuden tai vaikutuksen vähentyessä, sillä GABA-antagonistit pahentavat ja -agonistit helpottavat ahdistusoireita. GABA-välitteiset ahdistusoireita lievittävät lääkitykset, kuten bentsodiatsepiinit, parantavat GABA:n kiinnittyvyyttä reseptoriinsa ja aiheuttavat rakenteellisia muutoksia reseptorissa GABA:lle suotuisampaan suuntaan. Näin GABA:n saatavuus postsynaptiseen hermosoluun paranee (Vermeire ym. 2011).

5.5 Glutamaatti

Glutamaatti on hermoston tärkein stimuloiva välittäjäaine. Se aktivoi aivojen kuorikerrosta ja subkortikaalista aluetta sekä erityisesti ahdistukseen liittyviä osia, kuten kuorikerroksen etuosaa, manteliumaketta ja aivotursoa. Viime aikoina sen on todettu olevan yhteydessä stressiin ja ahdistukseen, aiempien oppimiseen ja hermoston kehitykseen liittyvien ominaisuuksiensa lisäksi. Sen lisäksi, että glutamaatti vaikuttaa suoraan hermostoon, on se myös osallisena dopamiinin, serotoniinin ja GABA:n erityksessä ja vaikuttaa myös tätä kautta mielentilaan (Vermeire ym. 2011).

6 BENTSODIATSEPIINIT

Bentsodiatsepiinit toimivat sitoutumalla GABA-reseptoreihin ja stimuloimalla GABA:n vaikutusta sekä toisaalta aiheuttamalla rakenteellisia muutoksia itse reseptoreihin ja parantamalla GABA:n kiinnittyvyyttä. Bentsodiatsepiinien vaikutukset käyttäytymiseen johtuvat todennäköisesti GABA:n osallisuudesta monoamiinivälittäjien eritykseen (Simpson & Papich 2003, Riviere & Papich 2009, Vermeire ym. 2011).

Bentsodiatsepiinien metabolia tapahtuu pääosin glukuronidaation kautta lisäämällä molekyyliin glukuronihapporyhmä, mikä lisää aineen vesiliukoisuutta ja helpottaa sen poistamista elimistöstä. Useilla ryhmän lääkeaineilla on myös aktiivisia aineenvaihduntatuotteita, ja siten vaikutukset ovat pitkäkestoisempia. Bentsodiatsepiineja käytetään muun muassa epileptisten kohtausten hoitoon, lihasrelaksanteina sekä lievittämään ahdistusta, esimerkiksi ääniarkuuden yhteydessä (Kahn & Line 2010). Mikäli bentsodiatsepiineja on annosteltu päivittäin yli viikon ajan, tulisi vieroitusoireiden välttämiseksi lääke lopettaa laskien annosta viikoittain kuukauden ajan lääkityksen äkillisen lopettamisen sijasta. Bentsodiatsepiinit voivat aiheuttaa riippuvuutta ja vieroitusoireina saattaa esiintyä hermostuneisuutta, tärinää tai kohtauksia, myös koirilla (Simpson & Papich 2003).

Bentsodiatsepiinien tyypillisiä sivuvaikutuksia eläimillä ovat alilämpöisyys, matala verenpaine, korkea syke, lihasten voimattomuus ja pupillien supistuminen, lisäksi erityisesti diatsepaami voi lisätä ruokahalua. Yleisimmin nähdyt haittavaikutukset tai yliannostusoireet ovat keskushermostolama (väsymys, uneliaisuus), hengityslama, koordinaatiohäiriöt, heikkous, sekavuus, pahoinvointi ja oksentelu. Bentsodiatsepiinilääkityksellä saattaa myös olla vaikutusta eläimen muistiin ja se saattaa vaikuttaa unohtaneen sille opetettuja asioita. Tämä saattaa hankaloittaa samanaikaista käyttäytymisterapiaa. Bentsodiatsepiinien huonona puolena on huomioitava, että joidenkin yksilöiden kohdalla ne eivät vähennä pelkoaggressiivisuutta, vaan saattavat saada aikaan paradoksaalisen reaktion ja lisääntyneitä aggressiota (Riviere & Papich 2009, Kahn & Line 2010).

Taulukko 1. Kirjallisuuskatsauksessa esiintyneiden lääkeaineiden annoksia koirien äänipelon hoitoon.

Lääke	Annos	Annosteluväli	
Alpratsolaami ^{1, 2, 3}	0,02–0,1 mg/kg PO	q 6–12 h	Aloitusaannos yleensä 0,02–0,05 mg/kg
Diatsepaami ¹	0,5–2 mg/kg PO	Tarvittaessa	
Flumatseniili ¹	0,01 mg/kg IV	q 1 h	Bentsodiatsepiinien kumoamiseksi
Klomipramiini ^{4, 5}	2 mg/kg PO	q 12 h	Tarvittaessa 1–3 mg/kg
Deksmedetomidiini ⁶	125 µg/m ² TM (= 5–10 µg/kg) TM	q 2 h	
Atipametsoli ^{7,8,9}	1250 µg/m ² IM (= 0,05–0,1 mg/kg) IM		Deksmedetomidiinin kumoamiseksi
Fluoksetiini ^{10, 11, 12}	1–2 mg/kg PO 1 mg/kg PO	q 24 h q 24 h	Bentsodiatsepiineihin yhdistettynä
*Selegiliini ¹³	0,5–1 mg/kg PO	q 24 h	
Syproheptadiini ^{1, 14}	1,1 mg/kg PR, PO	q 1–4 h	Serotoniinioireyhtymän hoitoon
Klorpromatsiini ¹	0,2–0,5 mg/kg IM, SC 0,025–0,5 mg/kg IV	q 6–8 h q 6–8 h	

*) ei tutkittua tehoa ääniarkuuden hoitoon

1) Plumb 2015 2) Simpson & Papich 2003 3) Riviere & Papich 2009 4) Seksel & Lindeman 2001
5) Crowell-Davis ym. 2003 6) Korpivaara ym. 2014 7) Kariaho ym. 2016 8) Vainio & Vähä-Vahe 1990
9) Vähä-Vahe 1990 10) Landsberg ym. 2009 11) Ibáñez & Anzola 2009 12) Pineda ym. 2014
13) Landsberg ym. 2012 14) Crowell-Davis & Poggiagliolmi 2008

Bentsodiatsepiinien vaikutus voidaan kumota sen vastavaikuttajalla flumatseniililla (taulukko 1). Flumatseniilia suositellaan käytettäväksi vasta, mikäli haittavaikutukset ovat voimakkaista ja esim. hengityslamaa esiintyy (Plumb 2015).

6.1 Alpratsolaami

6.1.1 Farmakodynamiikka ja –kinetiikka

Alpratsolaamin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu koirilla. Molekyylinä alpratsolaami on kuitenkin rasvaliukoinen ja sen jakaantumistilavuus on melko suuri. Se ylittää

veriaivoesteen ja sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (Riviere & Papich 2009, Plumb 2015).

6.1.2 Käyttö

Alpratsolaamia käytetään ahdistus-, pelko- ja paniikkitilojen hoidossa, esimerkiksi ääni- tai myrskypelon yhteydessä. Myös aggressiivisuutta voidaan hoitaa alpratsolaamin avulla, mutta paradoksaalisena vaikutuksena aggressiivisuuskynnys voi myös madaltua. Akuuteissa, ennakoitavissa tilanteissa, kuten myrskyt tai ilotulitukset, tulee lääkitys aloittaa 30–60 minuuttia ennen ärsykettä. Näissä tilanteissa saatetaan myös tarvita suhteessa suurempaa annosta kuin jokapäiväisen oireilun hallinnassa, joten annostelu on suunniteltava yksilöllisesti (Simpson & Papich 2003, Plumb 2015).

Annosteltaessa alpratsolaamia pitkäaikaisesti kerran päivässä on riskinä, että koira osoittaa vieroitusoireita ennen seuraavaa annostelua alpratsolaamin oletettavasti lyhyen puoliintumisajan vuoksi. Tämä voidaan välttää annostelemalla alpratsolaami kahdesti päivässä (taulukko 1). Vieroitusoireiden mahdollisuuden vuoksi lääkitys tulisi myös lopettaa laskemalla annosta vähitellen useiden viikkojen aikana (Simpson & Papich 2003, Riviere & Papich 2009).

Alpratsolaamin yliannostelun seurauksena on havaittu lähinnä keskushermostolamaa, henkeä uhkaavat vaikutukset ovat pieneläimillä harvinaisia. Yliannostuksen jälkeen on todettu bentsodiatsepiineille tyypillisten sivuvaikutusten lisäksi yliaktiivisuutta (Plumb 2015).

6.2 Diatsepaami

6.2.1 Farmakodynamiikka ja –kinetiikka

Diatsepaami on hyvin rasvaliukoinen heikko emäs. Nopean jakautumisen ja rasvaliukoisuuden vuoksi diatsepaami ylittää veri-aivoesteen ja pääsee vaikuttamaan nopeasti. Rasvaliukoisuutensa ansiosta se myös imeytyy hyvin limakalvoilta, jopa peräsuolen kautta annosteltuna (Riviere & Papich 2009).

Diatsepaami metaboloituu elimistössä ensin desmetyylidiatsepaamiksi ja lopulta oksatsepaamiksi. Molemmat aineenvaihduntatuotteet ovat aktiivisia, mutta eivät yhtä aktiivisia kuin itse diatsepaami. Koirilla puoliintumisaika on alle tunnin ja puhdistuma 57-60 ml/min/kg, jakaantumistilavuus rasvahakuiselle aineelle tyyppisesti suuri. Aineenvaihduntatuotteiden puoliintumisajat ovat pidemmät kuin itse diatsepaamin (Simpson & Papich 2003).

6.2.2 Käyttö

Diatsepaamin on todettu vähentävän äänipelkoa; lääkityksen on todettu lisäävän koirien liikkumista ja vähentävän äänilähteen välttelyä avokenttätetissä (Wormald ym. 2016). Kuitenkin paniikinomaisissa pelkotiloissa diatsepaamin on todettu olevan melko huonotehoinen tavanomaisilla annoksilla; korkeammat annokset taas tuottavat sivuvaikutuksena lähinnä koordinaatiovaikeuksia, mutta eivät poista ahdistusta riittävästi. Lyhyen puoliintumisajan ja tehokkaan puhdistuman vuoksi diatsepaami ei myöskään ole hyvä valinta pitkäaikaiseksi lääkitykseksi, sillä tasaisen pitoisuuden saavuttaminen vaatisi tiheää annostelua. Pidempiaikaiseen lääkitykseen muut bentsodiatsepiinit ovat yleensä parempi vaihtoehto (Simpson & Papich 2003).

Diatsepaami suositellaan annosteltavaksi puoli tuntia ennen odotettua ärsykettä ja uusitaan tarvittaessa (Herron ym. 2008, Araujo ym. 2013, Plumb 2015, Wormald ym. 2016). Potilaiden diatsepaamilääkitys tulisi aloittaa annoshaarukan alapäästä sivuvaikutusten minimoimiseksi (taulukko 1). Lisäksi on tärkeää, että omistajia varoitetaan sivuvaikutuksista ja että hoidon onnistumista kontrolloidaan säännöllisesti (Herron ym. 2008).

Diatsepaamilääkityksen vaikutuksia koirien ahdistusoireisiin on tutkittu omistajille suunnatulla kyselyllä. Kyselyn mukaan yli puolet omistajista olivat lopettaneet määrätyn diatsepaamilääkityksen sivuvaikutusten vuoksi, vaikka vaikutus ahdistusoireisiin oli muuten hyvä. Yleisin ja omistajia huolettavin sivuvaikutus oli koordinaatiovaikeudet. Muita omistajia huolettavia sivuvaikutuksia olivat lisääntynyt ärtyneisyys ja aktiivisuus, jotka usein johtivatkin lääkityksen keskeyttämiseen. Rauhoittavat vaikutukset ovat yleensä toivottuja diatsepaamilääkityksen ja pelkotilojen

yhteydessä, mutta yli kolmannes rauhoittavia vaikutuksia raportoineista omistajista piti vaikutuksia huolestuttavina. Ainoa sivuvaikutus, joka vaikutti suoraan lisääntyvän korkeamman annoksen myötä, oli aktiivisuuden lisääntyminen. Lisääntynyt ruokahalu oli yleinen sivuvaikutus, mutta se ei yleensä häirinnyt omistajia ja lääkitystä jatkettiin siitä huolimatta. Joskus lisääntynyt ruokahalu on omistajista jopa toivottu sivuvaikutus, sillä pelko-oireilu saattaa vaikuttaa vähentyneeltä, mikäli koira suostuu syömään aiemmin stressaavina kokemissaan tilanteissa. Toisaalta ruokahalun lisääntymisen myötä tuhoavan ruoanetsimiskäyttäytymisen ja vierasesineiden syömisen riski lisääntyy (Herron ym. 2008).

7 TRISYKLISET MASENNUSLÄÄKKEET

Masennuslääkkeet vaimentavat käyttäytymisen ääripäitä, joten voivat ne olla hyödyllisiä pelkotilojen hoidossa (Landsberg 2001). Trisykliset masennuslääkkeet sitoutuvat kudoksiin sekä voimakkaasti plasmaproteiineihin. Lääkeaineet estävät synapsiraon amiinipumpun toimintaa, mitä kautta estävät serotoniinin, dopamiinin ja noradrenaliinin hermostollisen takaisinottoa. Tällöin välittäjäaineiden pitoisuus synapsiraossa ja vaikutus synapsin jälkeiseen hermosoluun kasvaa (Kahn & Line 2010). Serotoniinioireyhtymän (ks. kappale 11) välttämiseksi trisyklisten masennuslääkkeiden ja SSRI-lääkkeiden (ks. kappale 9) tai MAO-estäjien (ks. kappale 10) yhtäaikaista käyttöä ei suositella (Crowell-Davis & Poggiagliolmi 2008).

7.1 Klomipramiini

7.1.1 Farmakodynamiikka ja -kinetiikka

Klomipramiini imeytyy suolistosta nopeasti suun kautta annostelun jälkeen. Ensikierron metaboliassa suoliston imeytymisprosessi ja lääkeaineen kierto maksan läpi saavat aikaan hävikkiä, ja tästä syystä klomipramiini ei kuitenkaan ole nopeasta imeytymisestä huolimatta kokonaismääräisesti käytettävissä verenkierrossa. Klomipramiini on rasvaliukoinen emäs, joten sen jakaantumistilavuus on suuri, 3,7 l/kg ja se jakaantuu tehokkaasti eri kudoksiin plasmapitoisuuden jäädessä alhaiseksi (King ym. 2000).

Klomipramiini metaboloituu maksassa aktiiviseksi aineenvaihduntatuotteekseen, desmetyyliklomipramiiniksi. Polarisemman rakenteensa, ja sitä kautta huonomman rasvaliukoisuutensa, vuoksi desmetyyliklomipramiinin jakaantumistilavuuden oletetaan olevan hieman klomipramiinia pienempi (King ym. 2000). Plasman klomipramiinin ja desmetyyliklomipramiinin pitoisuuksissa on havaittu yksilöllisiä eroja, mutta klomipramiini–desmetyyliklomipramiini-suhde on koirilla johdonmukaisesti merkittävästi suurempi kuin ihmisillä (Hewson ym. 1998, King ym. 2000).

Klomipramiini ja desmetyyliklomipramiini saavuttavat huippupitoisuutensa koirilla alle tunnissa. Klomipramiinin ja desmetyyliklomipramiinin puoliintumisajat ovat alle viisi tuntia, merkittävästi lyhyempiä kuin ihmisellä. Puhdistuma on 1,4 l/kg/h (King ym. 2000). Klomipramiini erittyy suurimmaksi osaksi (80 %) sapen mukana ja loput munuaisten kautta (King ym. 2000, Landsberg 2001). Merkkejä enterohepaattisesta kierrosta ei ole löydetty (King ym. 2000).

Ruoan vaikutuksesta klomipramiinin plasmapitoisuuteen on ristiriitaista tietoa, kuitenkin raportoitu 25 prosentin nousu (King ym. 2000) tai lasku (Plumb 2015) on pieni verrattuna jopa 400 prosentin yksilövaihteluihin (King ym. 2000). Ruokinta ei vaikuta desmetyyliklomipramiinin pitoisuuteen (King ym. 2000, Plumb 2015). Pieni ruokamäärä lääkinnän yhteydessä lienee kuitenkin suositeltavaa, sillä se helpottaa mahdollista pahoinvointia (Hewson ym. 1998). Ruokinnan ei ole todettu vaikuttavan yhdisteiden puoliintumisaikoihin tai maksimipitoisuuden saavuttamisnopeuksiin (King ym. 2000).

Klomipramiini on itsessään voimakas serotoniinin takaisinoton estäjä, lisäksi sen aineenvaihduntatuote desmetyyliklomipramiini estää noradrenaliinin takaisinottoa. Nämä tekijät vähentävät ahdistusta (King ym. 2000). Klomipramiinilääkityksellä on ihmisissä lieviä antikolinergisiä, antihistamiinisia ja voimakkaita α_1 -antagonistisia vaikutuksia, mitkä selittävän suuren osan sivuvaikutuksista, kuten väsymyksen, kuivan suun, sydämen tiheälyöntisyyden ja alhaisen verenpaineen (Landsberg 2001). Koirilla desmetyyliklomipramiinin pieni suhteellinen osuus verrattuna klomipramiiniin sekä nopeampi metabolia saattaa olla osallisena yleisesti sivuvaikutusten vähäiseen määrään, verrattuna esim. ihmiseen tai kissaan (King ym. 2000, Pouchelon ym. 2000, Landsberg 2001).

7.1.2 Käyttö

Klomipramiinia voidaan käyttää koirien eroahdistuksen, pakko-oireiden ja ahdistuneisuushäiriöiden hoitoon (Landsberg 2001). Klomipramiinilla on saatu hyviä tuloksia myrskypelon hoidossa vastaehdollistamisen ja poisherkestämisen tukena. Tutkimuksessa koirat saivat jatkuvaa klomipramiinilääkitystä ja käyttäytymisterapiaa,

lisäksi hoitoa täydennettiin tarvittaessa alpratsolaamilla myrskyjen aikana. Omistajien 30 päivän välein raportoimat pelko-oireet olivat yksitellen katsottuna pääsääntöisesti vähentyneet, sekä oireiden vakavuuden pisteytetty yhteispistemäärä laski kaikilla johdonmukaisesti käynnistä toiseen. Lopussa oireiden yhteispistemäärä oli laskenut 52 % ja omistajien oman arvion mukaan pelko oli ainakin osittain parantunut 94 prosentilla 32 koirasta. Yhdenkään koiran tilanne ei ollut pahentunut (Crowell-Davis ym. 2003).

Sekselin ja Lindemanin (2001) tutkimuksen mukaan klomipramiinia voidaan suositella käytettäväksi koirien pakko-oireisen häiriön, eroahdistuksen ja äänipelon hoidon tukena yhdessä käyttäytymisterapian kanssa. Tutkimuskohteista äänipelkoa oli viidellä koiralla, joista neljällä oli myös eroahdistusta. Näillä yksilöillä oli vaihteleva vaste lääkitykseen ja sen lopetusyrityksiin, eikä tuloksissa tarkasteltu erikseen äänipelon oireita, mikä pienen otoksen lisäksi hankaloittaa johtopäätösten vetämistä. Yhden koiran oireet olivat kohtalaisesti parantuneet ja lääkitys pystyttiin lopettamaan; yhden koiran oireet palasivat lääkityksen lopettamisen jälkeen ja yhdelle lääkitystä jatkettiin. Kahden koiran tilassa ei ollut muutosta.

Klomipramiinin suositusannosta voidaan muokata tarvittaessa aloitusannoksesta (taulukko 1). Lääkitys tulee lopettaa laskien annosta asteittain yhden tai kahden viikon jaksoissa (Crowell-Davis ym. 2003, Seksel & Lindeman 2001).

Koirilla tavallisimpia sivuvaikutuksia ovat syömättömyys, oksentelu, ripuli, kuiva suu, maksaentsyymien kohoaminen sekä rauhoittuminen, apaattisuus tai depressio. Klomipramiinin on todettu hyvin suurilla annostuksilla (20 mg/kg) aiheuttavan harvallyöntisyyttä, toisaalta antikolinergisten vaikutusten vuoksi myös sydämen tiheälyöntisyyttä voi esiintyä (Pouchelon ym. 2000, Plumb 2015). Klomipramiinin sydänvaikutukset ovat kuitenkin hyvin vähäisiä terveillä yksilöillä ja sydänsairaatkin saattavat jopa hyötyä kohtuullisesti laskevasta sykkeestä sekä stressin vähentymisestä lääkityksen aikana (Pouchelon ym. 2000).

Kliinisiä myrkytyksen merkkejä ovat keskushermostostimulaatio, sydämen rytmihäiriöt, kohonnut verenpaine, pakkoliikkeet, silmävärve, kohtaukset, aineenvaihdunnallinen elimistön happamoituminen, virtsaamiskyvyttömyys, kuiva suu, pupillien laajentuminen ja ummetus. Näitä oireita voi seurata keskushermostolama, koordinaatiovaikeudet, alilämpöisyys, hengityslama, limakalvojen sinerrys, matala verenpaine ja kooma (Kahn & Line 2010).

8 α_2 -AGONISTIT

Hermoston adrenergiset α -reseptorit jaetaan kahteen ryhmään, α_1 - ja α_2 -reseptoreihin, joista keskitymme nyt α_2 -reseptoreihin. Näiden lisäksi on olemassa myös eri alaryhmiä, joiden merkitys eläinlääketieteessä on vielä hämärän peitossa (Riviere & Papich 2009). Klassisesti α_2 -reseptorit sijaitsevat presynaptisesti ja α_1 -reseptorit postsynaptisesti, nykyisin reseptorit jaotellaan tiettyjen antagonistivasteiden mukaan (Hayashi & Maze 1993). Poikkeus klassisesta jaottelusta löytyy esimerkiksi verisuonten sileästä lihaksistosta ja endoteelistä löytyvistä α_2 -reseptoreista (Riviere & Papich 2009).

α_2 -agonisteja käytetään tyypillisesti koirien rauhoituksessa pieniä toimenpiteitä varten tai anestesian esilääkityksenä, lisäksi niillä saadaan aikaan kohtalainen kivunlievitys (Riviere & Papich 2009). α_2 -agonistit imeytyvät huonosti suun kautta annettaessa, sillä ne hajoavat suurimmaksi osaksi imeytyessään ruoansulatuskanavasta maksan kautta verenkiertoon. Muilla tavoilla, muun muassa limakalvojen läpi annosteltuna, on niiden imeytyminen hyvä (Clarke ym. 2014).

8.1. Deksmetomidiini

8.1.1 Farmakodynamiikka ja –kinetiikka

Deksmetomidiini vaikuttaa sitoutumalla adrenergisiin α_2 -reseptoreihin. Deksmetomidiini aktivoi reseptoreja pääosin aivorungon sinitumakkeen alueella sekä vähentää noradrenaliinin vapautumista hermopäätteistä, mitkä johtavat eläimen rauhoittumiseen. Lisäksi se lievittää kipua sekä vähentää ahdistusta (Hayashi & Maze 1993, Attila ym. 2003, Riviere & Papich 2009).

Deksmetomidiinilla on myös merkittäviä vaikutuksia verenkiertoelimistöön saaden aikaan verisuonten supistumista sitoutumalla verisuonten seinämien α_2 -reseptoreihin. Verisuonten supistuminen aiheuttaa verenpaineen nousun ja fysiologisena vasteena sydämen syke hidastuu, laskien verenpaineen taas normaalille tasolle tai jopa alemmas (Attila ym. 2003, Riviere & Papich 2009). Myös deksmedetomiinin vaikutuksesta

vähentynyt noradrenaliinituotanto saattaa olla osatekijänä sykkeen laskemisessa. Tietävästi sydämessä itsessään ei ole α_2 -reseptoreja, joten suora agonistivaikutus sydämeen on epätodennäköinen (Hayashi & Maze 1993, Riviere & Papich 2009). Hengitys yleensä hidastuu ja hapen osapaine laskee tilapäisesti, hiilidioksidin osapaine vastaavasti voi nousta. Muita deksmedetomidiniin sivuvaikutuksia ovat mahdollinen pahoinvointi, erityisesti kissoilla. Tämä johtuu todennäköisesti oksennuskeskuksen yhteydessä olevista α_2 -reseptoreista; vaikutus on kumottavissa α_2 -antagonisteilla, kuten atipametsolilla (Attila ym. 2003).

8.1.2 Käyttö

Deksmedetomidinia on tutkittu ääniarkuuden hoidossa suun limakalvolle annosteltavan geelin muodossa. Suun limakalvoille annostellun deksmedetomidinigeelin todettiin lieventävän tehokkaasti ahdistusta ja pelkoa ääniärsykkeiden yhteydessä. Annokset olivat ei-sedatiivisella tasolla, 125 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ja 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$. Matalammalla annoksella 12 koirasta yhdeksällä (75 %) ja korkeammalla annoksella kahdeksalla (67 %) vaste oli hyvä. Tällöin reaktio ilotulitteisiin oli korkeintaan lievä tai ohimenevä. Lumeverrokkiryhmässä hyvä vaste saavutettiin kolmella koiralla (25 %), kuitenkin deksmedetomidinilla ja lumelääkkeellä lääkittyjen ryhmien välille saatiin tilastollisesti merkittävä ero (Korpivaara ym. 2014).

Omistajat kokivat geelin annostelun melko helppona tai hyvin helppona. Useimmat koirista olivat käytökseltään normaaleja tai hieman väsyneitä hoidon aikana. Tutkimustulosten valossa matalampi 125 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ vaikuttaa olevan riittävä hillitsemään äänipelon oireita, ollen samalla hyvin siedetty (Korpivaara ym. 2014).

Suun limakalvolle annosteltavaa geeliä tutkittaessa pelon lievityksen yleisin sivuvaikutus oli rauhoittuminen, jota esiintyi 17 prosentilla matalamman ja 33 prosentilla suuremman annoksen saaneista. Tämän lisäksi oksentelua ja virtsanpidätyskyvyttömyyttä esiintyi kumpaakin 8 prosentilla. Sivuvaikutukset olivat ohimeneviä (Korpivaara ym. 2014).

Korpivaaran ym. (2014) tutkimuksen matala dexmedetomidiniannos vastaa painon mukaista annosta 5–10 µg/kg (Kariaho ym. 2016). Kuitenkin suhteessa jo matalammilla medetomidiniannoksilla (jopa 1 µg/kg, vastaten 0,5 µg/kg dexmedetomidiniä) on havaittu sydän- ja verisuonivaikutuksia, kuten harvalyöntisyyttä ja alentunutta verenpainetta (Pypendop & Verstegen 1998).

α₂-agonistien vaikutukset ovat kumottavissa α₂-antagonisteilla, kuten atipametsolilla. Kumoavan atipametsolin annos on yleensä tilavuudeltaan sama kuin annettu dexmedetomidiniin määrä, kun puhutaan esim. lihaksensisäisesti annetusta annoksesta aiemmalla injektiovalmisteella (Dexdomitor, Orion Pharma Eläinlääkkeet, Suomi), mutta virallisesti voidaan arvioida annokseksi 0,1–0,3 mg/kg (Riviere & Papich 2009). Atipametsolivalmisteiden valmisteyhteenvetojen mukaisesti annos on ilmoitettu kymmenkertaiseksi verrattuna deksmedetomidiniin määrään eli käytännössä tässä 1250 µg/m² tai 0,05–0,1 mg/kg (Kariaho ym. 2016). Tätä annosta tukee Vainion ja Vähä-Vaheen (1990) tulos että medetomidini kumoutuu parhaiten 4–10-kertaisella atipametsoliannoksella, sekä Vähä-Vaheen (1990) tulos 2–6-kertaisen atipametsoliannoksen tehokkuudesta. Nämä käytännössä tarkoittavat 8–20- ja 4–12-kertaisia annoksia suhteutettuna potentimpaan deksmedetomidiniin.

9 SSRI-LÄÄKKEET

SSRI-lääkkeet eli selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät toimivat estämällä serotoniinin presynaptista takaisinottoa synapsiraosta (Kahn & Line 2010). Normaalisti serotoniini erittyy hermosolujen väliseen synapsirakoon aktiopotentiaalin ansiosta. Edeltävässä hermosolussa on serotoniinia takaisinottavia reseptoreita, joihin SSRI-lääkkeet sitoutuvat estäen serotoniinin sitoutumisen. Näin serotoniinia on enemmän synapsiraossa ja se vaikuttaa seuraavaan hermosoluun helpommin (Stolerman & Price 2015). SSRI-lääkkeillä on selektiivisyytensä vuoksi hyvin vähän vaikutusta muihin hermoston välittäjäaineisiin (Kahn & Line 2010). Serotoniinioireyhtymän (ks. kappale 11) välttämiseksi SSRI-lääkkeiden ja MAO-estäjien (ks. kappale 10) tai trisyklisten masennuslääkkeiden yhtäaikaista käyttöä ei suositella (Crowell-Davis & Poggiagliolmi 2008).

9.1 Fluoksetiini

Fluoksetiini on yhdessä käyttäytymisterapian ja bentsodiatsepiinien, esimerkiksi kloratsepaatin tai diatsepaamin, kanssa todettu tehokkaaksi hoidoksi koiran ahdistustiloihin (Ibáñez & Anzola 2009, Pineda ym. 2014).

9.1.1 Farmakodynamiikka ja –kinetiikka

Fluoksetiini koostuu kahdesta muodostaan, S- ja R-enantiomeerista. Nämä muodot esiintyvät fluoksetiinivalmisteessa suhteessa 1:1 eli seos on raseeminen. S-enantiomeerin on todettu olevan 1,5-kertaisesti voimakkaampi serotoniinin takaisinoton estäjä kuin R-enantiomeerin. Fluoksetiini metaboloituu elimistössä norfluoksetiiniksi, jonka S-enantiomeeri on puolestaan 20 kertaa potentimpi kuin R-enantiomeeri (Fuller ym. 1992). Norfluoksetiini on ainoa tunnistettu fluoksetiinin aineenvaihduntatuote ja sen otaksutaan todettu olevan farmakologisesti aktiivisempi kuin alkuperäisen molekyylin (deVane 1999).

Fluoksetiini imeytyy suun kautta annosteltuna koiralla 72-prosenttisesti (Bergstrom ym. 1986). Fluoksetiinilla on suuri jakaantumistilavuus ja se sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. Suuri jakaantumistilavuus on tyypillistä rasvaliukoisille

lääkeaineille ja sen ansiosta fluoksetiinipitoisuus aivoissa on moninkertainen verrattuna plasmaan (deVane 1999). Koiralla yhden fluoksetiiniannoksen puoliintumisaika on 3-13 tuntia ja norfluoksetiinillä 33-64 tuntia. Pitkät puoliintumisajat suojaavat lääkityksen äkillisen lopettamisen haittavaikutuksilta, mutta toisaalta myös aiheuttavat pitkän varoajan esimerkiksi MAO-estäjiin siirryttäessä (Riviere & Papich 2009).

Fluoksetiinin yleisimmät sivuvaikutukset koirilla ovat ruokahaluttomuus (24,2 %), oksentelu (20,2 %), letargia/depressio (18,2 %) ja ripuli (14,1 %). Näiden lisäksi harvemmin havaittiin tärinää, aggressiota, ummetusta, pelokkuutta sekä painonlaskua. Havaittu letargia tai depressio alkoi yleensä ensimmäisen kahden hoitoviikon aikana (Landsberg ym. 2008)

9.1.2 Käyttö

Fluoksetiinin tehoa koiran ahdistusperäisten käyttäytymishäiriöiden hoidossa on tutkittu, mutta ei niinkään ääniherkkyyden osalta. Fluoksetiinilääkitys on tutkimuksissa yhdistetty käyttäytymisterapiaan ja diatsepaamiin (Ibáñez & Anzola 2009) tai käytösterapiaan ja kloratsepaattiin (Pineda ym. 2014), fluoksetiinin annoksen ollessa 1 mg/kg kerran päivässä. Fluoksetiinia on myös yksinään tutkittu eroahdistuksen hoidossa ja hyviä tuloksia on saatu jopa ilman käyttäytymisterapiaa annostelemalla 1–2 mg/kg kerran päivässä (Landsberg ym. 2008).

Ibáñezin ja Anzolan (2009) sekä Pinedan ym. (2014) tutkimuksissa ahdistusoireet, kuten ääntely, aggressiivisuus, hermostuneisuus tai pelko, pisteytettiin edistyksen tarkkailemiseksi. Oireet vähenivät johdonmukaisesti kaikkina kolmena arviointiajankohtana (14, 42 ja 70 päivää kokeen aloittamisesta) fluoksetiinin ja bentsodiatsepiinin yhdistelmähoidolla. Yhdistettäessä fluoksetiini kumpaan tahansa bentsodiatsepiiniin, vähenivät ahdistusoireet 79 prosentilla ei-aggressiivisista koirista. Diatsepaamilääkittyjen otos oli 24 (Ibáñez & Anzola 2009) ja kloratsepaattilääkittyjen otos 19 koiraa (Pineda ym. 2014). Diatsepaamiyhdistelmällä 67 prosentilla aggressiivisista koirista aggressio väheni, eikä pahentumista havaittu yhdelläkään koiralla (Ibáñez & Anzola 2009). Kloratsepaattilääkityt aggressiiviset koirat vastasivat

huonommin hoitoon, lisäksi aggressio lisääntyi neljänneksellä koirista. Lisääntynyt aggressiivisuus selittyy todennäköisesti bentsodiatsepiinien aiheuttamalla paradoksaalisella aggressiolla (Pineda ym. 2014). Pinedan ym. (2014) otoksen koirista kahdella oli eritelty olevan ääniarkuusoireita, joista toisen oireet olivat vähentyneet paljon ja toisella kohtalaisesti, joten suoria johtopäätöksiä ääniarkuudesta ei voida vetää otoksen pienen koon vuoksi.

Eroahdistuksen hoidossa pelkkä fluoksetiini on vähentänyt kokonaisuutena arvioituja eroahdistusoireita 58 prosentilla. Erot lumelääkkeeseen olivat tilastollisesti vaihtelevia sekä ajankohdan että yksittäisten oireiden mukaan, pääosin oireiden paraneminen oli kuitenkin suurempaa fluoksetiinilääkityissä kuin lumelääkityissä koirissa (Landsberg ym. 2008).

10 MAO-ESTÄJÄT

MAO-estäjät estävät hermoston monoamiinivälittäjäaineita pilkkovan monoamiinioksidaasin (MAO) toimintaa. MAO:a on olemassa kahta muotoa, MAO-A ja MAO-B. MAO-A pilkkoo pääosin noradrenaliinia, dopamiinia ja serotoniinia, MAO-B taas dopamiinia ja fenyylietyyliamiinia (Riviere & Papich 2009, Stolerman & Price 2015). Serotoniinioireyhtymän (ks. kappale 11) välttämiseksi MAO-estäjien ja SSRI-lääkkeiden tai trisyklisten masennuslääkkeiden yhtäaikaista käyttöä ei suositella (Crowell-Davis & Poggiagiolmi 2008).

10.1 Selegiliini

10.1.1 Farmakodynamiikka ja -kinetiikka

Selegiliini estää hyvin selektiivisesti koiran MAO-B:tä (Riviere & Papich 2009, Milgram ym. 1995). Selegiliini metaboloituu maksassa desmetyyliselegiliiniksi ja metamfetamiiniksi, joka puolestaan metaboloituu amfetamiiniksi. Aineenvaihduntatuotteet ovat selegiliiniä heikompia MAO-estäjiä. Suun kautta annettuna selegiliinin huippupitoisuus saavutettiin 25 minuutissa, ja puoliintumisaika oli keskimäärin 77 minuuttia, lisäksi jakaantumistilavuudeksi määriteltiin suonensisäisessä annostelussa n. 14 l/kg. Suun kautta annettuna selegiliinin saatavuus on n. 10 % (Mahmood ym. 1994).

Milgram ym. (1993, 1995) huomasivat että selegiliini ei vaikuttanut suoraan dopamiinipitoisuuteen koiran keskushermostossa, mutta lisäsi merkittävästi fenyylietyyliamiinin pitoisuutta. Tämä viittaisi siihen, että koiralla MAO-B ei ole merkittävin dopamiinin säätelijä. Fenyylietyyliamiinilla on myös katekoliamiinien kaltaisia vaikutuksia, jotka todennäköisesti ovat vastuussa selegiliinin sivuvaikutuksista ainakin korkeilla annoksilla (Milgram ym. 1993, 1995).

10.1.2 Käyttö

Selegiliiniä käytetään Yhdysvalloissa myyntiluvallisena lääkkeenä koirien seniilin dementian hoitoon (Riviere & Papich 2009). Seniilin dementian yhteydessä

vanhenevalla lemmikillä saattaa olla erinäisiä ahdistusoireita tai pelkotiloja, joita voidaan yrittää lieventää lääkityksillä (Landsberg ym. 2012).

Selegiliinin teho pelon tai ahdistuksen lievittäjänä on kyseenalainen (Riviere & Papich 2009). Pageatin ym. (2007) mukaan osa ahdistuneista koirista saattaa hyötyä selegiliinistä enemmän kuin fluoksetiinista. Päätelmä on tehty perustuen stressiä indikoivaan veren prolaktiinipitoisuuteen; korkean prolaktiinitason omaavat koirat hyötyivät selegiliinistä paremmin. Prolaktiinipitoisuus ei välttämättä korreloi käytöksen kanssa, joten lääkinnän valinta vaatii aina kuitenkin tilannearvion lisäksi prolaktiinimittauksen (Pageat ym. 2007).

Sivuvaikutukset ovat harvinaisia, mutta yliaktiivisuutta ja stereotyyppistä käyttäytymistä on havaittu koirilla. Korkeilla annoksilla (>3 mg/kg) läähättelyä, lisääntyntä syljeneritystä ja painonlaskua on havaittu. Seniilin demencian täyden vaikutuksen aikaansaaminen saattaa viedä 2 viikkoa tai jopa kauemmin (Landsberg ym. 2012, Riviere & Papich 2009).

11 SEROTONIINIOIREYHTYMÄ

Serotoniinioireyhtymän syntymismekanismia ei varmasti tiedetä. Riskinä sen kehittymiselle on tyypillisesti useamman serotoniinin pitoisuuteen vaikuttavan lääkityksen käyttäminen yhtäaikaisesti. Riskilääkitykset voivat joko hidastaa serotoniinin hajoamista, vähentää sen takaisinottoa tai tehostaa sen vaikutusta synapsiraossa, lisäten näin serotoniinin saatavuutta synapsiraossa. Lisäksi ruokavaliossa saattaa olla serotoniinisynteesiä edistäviä ainesosia, jotka samalla tavalla altistavat serotoniinioireyhtymälle (Crowell-Davis & Poggiagliolmi 2008, Riviere & Papich 2009). Ihmisillä mm. lääkeaineiden aineenvaihduntaan vaikuttavien sytokromi P450-entsyymien esiintyvyydessä on havaittu eroja ja erojen tiedetään vaikuttavan myös serotoniiniin vaikuttavien lääkkeiden aineenvaihduntaan. Kokemuspohjaisesti on syytä epäillä, että myös eläimillä on tämän tyyppistä vaihtelua, joten tietyt yksilöt saattavat olla toisia alttiimpia kehittämään serotoniinioireyhtymän (Crowell-Davis & Poggiagliolmi 2008).

Tyypillisiä serotoniinioireyhtymän oireita ovat sympaattisen hermoston yliaktiivisuus (korkea verenpaine ja/tai ruumiinlämpö, kohonnut syke- ja/tai hengitystiheys, hikoilu, mydriaasi), hermoston ja lihaksiston oireet (korostuneet refleksit, tärinä, kouristukset, jäykkyys, kohtaukset) tai muuttunut tajunnan tila (hermostuneisuus, sekavuus, ärtyneisyys, kiihtyneisyys). Serotoniinioireyhtymä voi pahimmillaan olla kohtalokas (Crowell-Davis & Poggiagliolmi 2008, Riviere & Papich 2009). Oireet ilmenevät keskimäärin 10 minuutin–4 tunnin aikana ja hoidetut potilaat toipuvat 12–36 tunnissa (Gwaltney-Brant ym. 2000)

Serotoniinioireyhtymän hoidossa on aluksi pyrittävä minimoimaan lääkeaineiden imeytyminen elimistöön tapauskohtaisesti oksettamalla, antamalla lääkehiiltä ja lopettamalla serotoniiniin vaikuttava lääkitys. Tämän jälkeen voidaan käyttää serotoniiniantagonisteja kumoamaan serotoniinin vaikutuksia, kuten syproheptadiinia tai klorpromatsiinia (taulukko 1, Gwaltney-Brant ym. 2000, Crowell-Davis & Poggiagliolmi 2008). Lääkkeiden annostelua jatketaan, kunnes oireet helpottavat (Plumb 2015). Lopulta toipumista pyritään edesauttamaan oireenmukaisella hoidolla,

joka saattaa sisältää esim. kohtausten hallitsemista bentsodiatsepiineilla, eläimen viilennystä ruumiinlämmön laskemiseksi ja/tai nestehoitoa (Gwaltney-Brant ym. 2000, Crowell-Davis & Poggiagliolmi 2008).

Serotoniinioireyhtymän ehkäisyssä tärkeintä on välttää riskilääkkeiden yhteiskäyttöä. Lääkkeillä saattaa olla aktiivisia aineenvaihduntatuotteita ja/tai pitkä puoliintumisaika, minkä vuoksi on tärkeää pitää tarpeeksi pitkä tauko myös lääkitystä vaihdettaessa. Suomessa yleisimpiä eläimillä käytettyjä lääkeaineita, jotka nostavat serotoniinitasoa tavalla tai toisella, ovat amitriptyliini, fentanyyli, fluoksetiini, klomipramiini, selegiliini ja tramadoli. Näiden lisäksi L-tryptofaania sisältävät ruoat tai ravintolisät tulee huomioida lääkitysten yhteydessä. Päihteet, kuten amfetamiini, 3,4-metyleenidioksimetamfetamiini (MDMA, ekstaasi) tai lysergidi (LSD) kuuluvat myös serotoniinitasoa nostaviin yhdisteisiin. Koirien kohdalla nämä kuitenkin tulevat todennäköisimmin kyseeseen ainoastaan vahingossa syötynä (Crowell-Davis & Poggiagliolmi 2008).

12 POHDINTA

Ääniherkkyyden hoidossa, kuten muidenkin käyttäytymisongelmien yhteydessä, eläinlääkäriin rooli on tärkeä. Omistajat eivät usein ole tietoisia, että ääniarkuuttakin voidaan hoitaa, joten jo omistajien valistaminenkin on tärkeää (Blackwell ym. 2013). Eläinlääkäriin tehtävä on alussa arvioida tilanne ja osata kysyä tilanteen kanalta oikeat kysymykset. Kun on vakuutettu hoidon tarpeesta, tulee omistaja sitouttaa käyttäytymisterapiaan sekä lisätä ohjelman oheen mahdolliset lääkitykset. Myös hoidon seuranta, omistajan ohjeiden noudattamisen varmistaminen ja ohjelman mahdollinen muokkaaminen ovat oleellisia (Seibert & Landsberg 2008). Käyttäytymisongelmien ratkaisu vaatii siis selkeästi perehtymistä sekä eläinlääkäriltä että omistajalta. Useimmiten oireet on arvioitava lähinnä omistajan kertoman perusteella eikä niitä välttämättä pystytä vastaanotolla toistamaan, mikä hankaloittaa jo varsinaiseen diagnoosiin pääsyä. Lisähaaste tulee omistajien sitouttamisesta ja omistajat saamisesta ymmärtämään, että pelkkä lääkitys ei paranna vielä tilannetta pysyvästi ja edessä saattaa olla pitkä projekti.

Tutkimustulosten valossa on myös ehdottoman suositeltavaa käyttää D.A.P.-feromonivalmistetta ääniarkuuden hoidossa. Pelkästään feromoniterapia voi auttaa (Levine ym. 2007, Levine & Mills, 2008, Landsberg ym. 2015), mutta myös yhdessä mahdollisten lääkitysten kanssa saattaa tuoda lisätehoa terapiaan (Mills 2005). D.A.P. on todennäköisesti omistajista turvallinen vaihtoehto sen ”luonnollisen” maineen ja melko olemattomien sivuvaikutusten vuoksi. Lisäksi se on helppo annostella ilmaan haihduttaen tai kaulapantana, eikä vaadi päivittäistä annostelua, mikä varmasti laskee myös hoitokynnystä.

Keskushermoston välittäjäaineiden rooli pelon ja ahdistuksen tuntemuksissa ei ole yksiselitteinen. Kuitenkin sen ymmärtäminen olisi tärkeää, että osaisimme valistuneesti valita yksilölle sopivan lääkityksen. Erityisesti serotoniinin ja dopamiinin roolista oli löydettävissä ristiriitaista tietoa (Bruhwylar ym. 1991, Riva ym. 2008, Vermeire ym. 2011). Eri tutkimuksissa havaitut ristiriitaisuudet vihjannevat, että yksittäiset välittäjäaineet eivät siis ole suoraan vastuussa tietystä tunnetilasta vaan

toimivat yhteistyössä. Lisäksi välittäjäaineiden reseptoreissa saattaa olla yksilöllisiä eroja, mitkä altistavat käyttäytymisoireilulle.

Viime aikoina serotoniinilla on todettu olevan merkittävä rooli myös ahdistus- ja pelkoreaktioissa sekä ahdistuneilla koirilla olevan korkeampi veren serotoniinipitoisuus (Riva ym. 2008, Vermeire ym. 2011). Serotoniinin osalta on havaittu, että presynaptisen hermosolun keskivertoa pienempi serotoniinikuljettajien määrä, mikä käytännössä johtaa kohonneeseen serotoniinimäärän synapsiraossa, altistaa ahdistukselle ja pelolle (Vermeire ym. 2011). Toisaalta samaisia presynaptisia serotoniinikuljettajia estävät SSRI-lääkkeet myös vähentävät ahdistusoireita nostamalla synapsiraon serotoniinipitoisuutta (Landsberg ym. 2008, Ibáñez & Anzola 2009, Pineda ym. 2014), mikä on ristiriidassa edelliseen. Tietyn serotoniinireseptorin (5-HT_{2A}) stimuloimisella on saatu lievennettyä ahdistusta (Nic Dhonnchadha ym. 2006) ja ahdistuksesta kärsivillä koirillakin on todettu häiriöitä kyseisen reseptorin esiintyvyydessä (Vermeire ym. 2009). Pelkästään siis kohonnut serotoniinin määrä ei takaa sen vaikutuksen tehostumista, mikäli sopivan reseptorin määrä on liian pieni eikä hermoimpulssi pääse välittymään.

Dopamiinin on todettu olevan osana erinäisissä ahdistustiloissa, kuten pakko-oireisessa häiriössä ja sosiaalisten tilanteiden pelossa, mutta sen rooli ei ole kovin suoraviivainen. Rotilla dopamiiniagonistit ovat vähentäneet ahdistusoireilua, vastaavasti antagonistit ovat lisänneet sitä (Bruhwyler ym. 1991). Toisaalta, rottien dopamiinireseptorien stimulaatio on myös saanut aikaan lisääntyneitä pakko-oireista käyttäytymistä (Vermeire ym. 2011), lisäksi ahdistuneilla koirilla on todettu muita korkeampi dopamiinipitoisuus veressä (Riva ym. 2008). Kuitenkin pääasiassa vähentyneen dopamiiniaktiivisuuden epäillään olevan osatekijä ihmisten sosiaalisten tilanteiden pelossa (Schneier ym. 2000). Edellä mainittujen tietojen perusteella on melko vaikeaa arvioida dopamiinin todellista luonnetta ääniarkuudessa, eikä voida olla varmoja mikä löydöksistä korreloisi juuri ääniarkuuden kanssa. Pakko-oireet ja sosiaalisten tilanteiden pelko lasketaan ahdistusperäisiksi ongelmiksi, mutta niissä saattaa olla erityispiirteitä joilla ne eroavat toisistaan ja ääniarkuudesta, jossa ahdistus myös on läsnä.

Lääketutkimusten perusteella kuitenkin vaikuttaisi, että bentsodiatsepiinit, erityisesti alpratsolaami, olisivat tehokkaimpia lyhytvaikutteiseen ja satunnaiseen käyttöön, esim. uudenvuoden ilotulitusten aikana. Pidemmän päälle annostelu jopa neljä kertaa päivässä lienee omistajasta vaivalloista, diatsepaamia tarvinnee annostella jopa useammin. Yleisimmin suositellussa alpratsolaamissa on melko suuri annoshaarukka, joten suositeltavaa olisi ensin yrittää selvittää yksilöllisesti sopiva annos ennen lääkityksen akuuttia tarvetta (Mills 2005). Bentsodiatsepiineja käytettäessä tulee myös aina huomioida paradoksaalisesti lisääntyneen aggression mahdollisuus, erityisesti jo valmiiksi aggressiivisilla koirilla. Muut sivuvaikutukset ovat yleensä tavanomaisilla annoksilla siedettäviä.

Harmillisesti uudesta ja lupaavalta vaikuttavasta deksmedetomidinigeelistä ei ole vielä ilmestynyt kattavampaa julkaisua, joten sen potentiaalin arvioiminen on tässä vaiheessa haastavaa. Korpivaaran ym. (2014) tutkiman geelin pitoisuudet 125 tai 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ vastaavat dexmedetomidinin valmisteyhteenvedon mukaista suositusannosta koiran esilääkitykseen leikkauksen yhteydessä (Kariaho ym. 2016). Jatkossa voisi toivoa tarkempaa tutkimusta vaikutuksista sydän- ja verenkiertoelimistöön, sillä melko voimakkaita vaikutuksia on havaittu jo ko. valmistetta pienemmilläkin annoksilla injektiokäytössä (Pypendop & Verstegen 1998). Vasikoilla vertailtaessa geelin ja suonensisäisen detomidiiniannoksen vaikutuksia sykkeeseen, on havaittu, että pistos laskee sykettä enemmän ja nopeammin kuin geeli, sama on havaittu hevosilla vertailtaessa detomidiinia geelinä, lihaksen- ja suonensisäisesti (Kaukinen ym. 2010, Hokkanen ym. 2014). Vaikka geeli koettiin melko helpoksi annostella, voi annostelussa olla omat haasteensa, sillä geeli pitää saada nimenomaan limakalvolle eikä eläimen nielemäksi. Sivuvaikutusten valossa todennäköisesti deksmedetomidini olisi parempi valinta akuutteihin pelkotilanteisiin aggressiivisille yksilöille, vastaavasti sydänsairaille valinta voisi olla alpratsolaami.

Pidempiaikaisessa ja kroonisessa äänipelossa, joka vaikuttaa jokapäiväiseen elämään, klomipramiini vaikuttaa olevan hyvä ratkaisu. Fluoksetiinilla saattaa olla potentiaalia myös ääniarkuuden hoidossa, mutta tähänastiset tutkimukset ovat keskittyneet

enemmän muihin käyttäytymisongelmiin (Landsberg ym. 2008, Ibáñez & Anzola 2009, Pineda ym. 2014), joten varmoja johtopäätöksiä ei voida vetää. Sekä klomipramiinilla että fluoksetiinilla on verrattain vähän vakavia sivuvaikutuksia. Kumpikin lääkitys vaatinee kuitenkin rinnalleen esimerkiksi bentsodiatsepiinin voimakkaiden pelkoärsykkeiden yhteydessä annosteltavaksi. Pidempiaikaisenkin lääkityksen soisi aina olevan väliaikainen ja lääkityksellä tulisi pyrkiä tukemaan käyttäytymisterapiaa.

Monissa lääkityksissä kompastuskiveksi muodostui se, että niiden tehoa pelkkään ääniarkuuteen ei ole tutkittu. Melko kattavasti on saatavilla tietoa yleisesti ahdistusta lievittävästä vaikutuksesta, mutta se ei aina välttämättä sovellu ääniarkuuteen. Yleisempi tutkittu ongelma tuntuu olevan eroahdistus tai erilaiset pakko-oireet, joiden tausta on kuitenkin melko erilainen äänipelkoon verrattuna. Myös farmakokineettisiä ominaisuuksia monista lääkkeistä on rajatusti saatavilla koirien osalta, vaikka ihmisiä koskevaa tietoa olisikin.

Appleby DL, Bradshaw JWS, Casey RA. Relationship between aggressive and avoidance behaviour by dogs and their experience in the first six months of life. *Vet Rec* 2002, 150; 434–438.

Araujo JA, de Rivera C, Landsberg GM, Adams PE, Milgram NW. Development and validation of a novel laboratory model of sound-induced fear and anxiety in Beagle dogs. *J Vet Behav* 2013, 8; 204–212.

Attila M, Kuusela E, Raekallio M, Vainio O (toim.). *Eläinanesesiologia*. 3. p. Helsingin Yliopisto, Eläinlääketieteellinen tiedekunta, Helsinki 2003.

Beerda B, Schilder MBH, van Hooff JARAM, de Vries HW. Manifestations of chronic and acute stress in dogs. *Appl Anim Behav Sci* 1997, 52; 307–319.

Bergstrom RF, van Lier RBL, Lemberger L, Tenbarger JL. Absolute bioavailability of fluoxetine in beagle dogs. *Abstr Am Pharm Assoc Acad Pharm Sci* 1986, 16; 126.

Blackwell EJ, Bradshaw JWS, Casey RA. Fear responses to noises in domestic dogs: Prevalence, risk factors and co-occurrence with other fear related behaviour. *Appl Anim Behav Sci* 2013, 145; 15–25.

Bruhwyler J, Chleide E, Liégeois JP, Delarge J, Mercier M. Effects of specific dopaminergic agonists and antagonists in the open-field test. *Pharmacol Biochem Be* 1991, 39; 367–371.

Clarke KW, Trim CM. *Veterinary Anaesthesia*. 11.p. Elsevier Ltd, 2014.

Crowell-Davis DL, Poggiagliolmi S. Understanding behavior: Serotonin syndrome. *COMPENDIUM* 2008, 30; 490–493.

Crowell-Davis SL, Seibert LM, Sung W, Parthasarathy V, Curtis TM. Use of clomipramine, alprazolam and behaviour modification for treatment of storm phobia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2003, 222; 744–748.

DeVane CL. Metabolism and pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Cell Mol Neurobiol* 1999, 19; 443–466.

Dreschel NA, Granger DA. Physiological and behavioral reactivity to stress in thunderstorm-phobic dogs and their caregivers. *Appl Anim Behav Sci* 2005, 95; 153–168.

Dreschel NA. The effects of fear and anxiety on health and lifespan in pet dogs. *Appl Anim Behav Sci* 2010, 125; 157–162.

Fuller RW, Snoddy HD, Krushinski JH, Robertson DW. Comparison of norfluoxetine enantiomers as serotonin uptake inhibitors in vivo. *Neuropharmacology* 1992, 31; 997–1000.

Gwaltney-Brant SM, Albertsen JC, Khan SA. 5-Hydroxytryptophan toxicosis in dogs: 21 cases. *J Am Vet Med Assoc* 2000, 216; 1937–1940.

Hayashi Y, Maze M. Alpha2 adrenoreceptor agonists and anaesthesia. *Brit J Anaesth* 1993, 71; 108–118.

Herron ME, Shofer FS, Reisner IR. Retrospective evaluation of the effects of diazepam in dogs with anxiety-related behavior problems. *J Am Vet Med Assoc* 2008, 233;1420–1424.

Hewson CJ, Conlon PD, Luescher UA, Ball RO. The pharmacokinetics of clomipramine and desmethylclomipramine in dogs: parameter estimates following a single oral dose and 28 consecutive daily oral doses of clomipramine. *J Vet Pharmacol Therap* 1998, 21; 214–222.

Hokkanen AH, Raekallio MR, Salla K, Hänninen L, Viitasaari E, Norring M, Raussi S, Rinne VM, Scheinin M, Vainio OM. Sublingual administration of detomidine to calves prior to disbudding: a comparison with the intravenous route. *Vet Anaesth Analg* 2014, 41;372–377.

Ibáñez M, Anzola B. Use of fluoxetine, diazepam, and behaviour modification as therapy for treatment of anxiety-related disorders in dogs. *J Vet Behav* 2009, 4; 223–229.

Iimura K. The nature of noise fear in domestic dogs. Masters thesis, University of Lincoln, UK, 2006.

Kahn CM (toim.), Line S (toim.). *The Merck veterinary manual*. 10.p. Merck & Co, Yhdysvallat 2010.

Kariaho E (toim.), Gruzdaitis P (toim.), Hannula K (toim.), Hednäs P (toim.), Juuti H (toim.), Leppänen R (toim.), Ruponen M (toim.), Tuderman P (toim.). *Pharmaca Fennica Veterinaria* 2016. 1. p. Lääketietokeskus, Helsinki 2016.

Kaukinen H, Aspegrén J, Hyyppä S, Tamm L, Salonen JS. Bioavailability of detomidine administered sublingually to horses as an oromucosal gel. *J Vet Pharmacol Therap* 2010, 34; 76–81.

King JN, Maurer MP, Hotz RP, Fisch RD. Pharmacokinetics of clomipramine in dogs following single-dose intravenous and oral administration. *Am J Vet Res* 2000, 61; 74–79.

Korpivaara M, Aspegren J, Huhtinen M. Effect of dexmedetomidine oromucosal gel for alleviation of canine acute fear and anxiety associated with noise at sub-sedative doses – A pilot study. Poster presented at the BSAVA Congress 2014, Birmingham, UK, 2014.

Landsberg GM. Clomipramine – beyond separation anxiety. *J Am Anim Hosp Assoc* 2001, 37: 313–318.

Landsberg GM, Beck A, Lopez A, Deniaud M, Araujo A, Milgram NW. Dog-appeasing pheromone collars reduce sound-induced fear and anxiety in beagle dog: a placebo-controlled study. *Vet Rec* 2015, 177; 260–266.

Landsberg GM, Melese P, Sherman BL, Neilson JC, Zimmerman A, Clarke TP. Effectiveness of fluoxetine chewable tablets in the treatment of canine separation anxiety. *J Vet Behav* 2008, 3; 12–19.

Landsberg GM, Nichols J, Araujo JA. Cognitive dysfunction syndrome - a disease of canine and feline brain ageing. *Vet Clin Small Anim* 2012, 42;749–768.

Lapiz MDS, Mateo Y, Durkin S, Parker T, Marsden CA. Effects of central noradrenaline depletion by the selective neurotoxin DSP-4 on the behaviour of the isolated rat in the elevated plus maze and water maze. *Psychopharmacology* 2001, 155; 251–259.

Levine ED, Ramos D, Mills DS. A prospective study of two self-help CD based desensitization and counter-conditioning programmes with the use of dog appeasing pheromone for the treatment of firework fears in dogs (*Canis familiaris*). *Appl Anim Behav Sci* 2007, 105; 311–329.

Levine ED, Mills DS. Long term follow-up of the efficacy of a behavioural treatment programme for dogs with firework fears. *Vet Rec* 2008, 162; 657–659.

Mahmood I, Peters DK, Mason WD. The pharmacokinetics and absolute availability of selegiline in the dog. *Biopharm Drug Dispos* 1994, 15; 653–664.

Mann JJ, Stanley M, McBride A. Increased serotonin₂ and β -adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1986, 43; 954–959.

McGeer PL, McGeer EG. Chemistry of mood and emotion. *Ann Rev Psychol* 1980, 31; 273–307.

Milgram NW, Ivy GO, Head E, Murphy MP, Wu PH, Ruehl WW, Yu PH, Durden DA, Davis BA, Paterson IA, Boulton AA. The effect of L-deprenyl on behavior, cognitive function, and biogenic amines in the dog. *Neurochem Res* 1993, 18;1211–1219.

Milgram NW, Ivy GO, Murphy MP, Head E, Wu PH, Ruehl WW, Yu PH, Durden DA, Davis BA, Boulton AA. Effects of chronic oral administration of L-deprenyl in the dog. *Pharmacol Biochem Be* 1995, 51; 421–428.

Mills D. Management of noise fears and phobias in pets. *In Practice* 2005, 27; 248–255.

Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM. Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Therap* 2008, 31; 187–199.

Nic Dhonnchadha BA, Hascoët M, Jolliet P, Bourin M. Evidence for a 5-HT_{2A} receptor mode of action in the anxiolytic-like properties of DOI in mice. *Behav Brain Res* 2006, 166; 131–139.

Overall KL, Dunham AE, Juarbe-Diaz SV. Phenotypic determination of noise reactivity in 3 breeds of working dogs: a cautionary tale of age, breed, behavioral assesment, and genetics. *J Vet Behav* 2016, 16; 113–125.

Pageat P, Gaultier E. Current research in canine and feline pheromones. *Vet Clin N Am Small* 2003, 33; 187–211.

Pageat P, Lafont C, Falewée C, Bonnafous L, Gaultier E, Silliart B. An evaluation of serum prolactin in anxious dogs and response to treatment with selegiline or fluoxetine. *Appl Anim Behav Sci* 2007, 105; 342-350.

Parker K, Buckmaster C, Schatzberg A, Lyons D. Prospective investigation of stress inoculation in young monkeys. *Arch Gen Psychiatry* 2004, 61; 933–941.

Pineda S, Anzola B, Olivares A, Ibáñez M. Fluoxetine combined with clorazepate dipotassium and behaviour modification for treatment of anxiety-related disorders in dogs. *Vet J* 2014, 199; 387–391.

Plumb DC. *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 8. p. PharmaVet Inc. Stockholm 2015.

Pouchelon JL, Martel E, Champeroux P, Richard S, King JN. Effects of clomipramine hydrochloride on heart rate and rhythm in healthy dogs. *Am J Vet Res* 2000, 61; 960–964.

Pypendop BH, Verstegen JP. Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study. *Vet Surg* 1998, 27; 612–622.

Rogerson J. Canine fears and phobias; a regime for treatment without recourse to drugs. *Appl Anim Behav Sci* 1997, 52; 291–297.

Riva J, Bondiolotti G, Michelazzi M, Verga M, Carezzi C. Anxiety related behavioural disorders and neurotransmitters in dogs. *Appl Anim Behav Sci* 2008, 114; 168–181.

Riviere JE, Papich MG. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 9. p. Wiley-Blackwell, Iowa 2009.

Schneier FR, Libowitz MR, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Lin SH, Laruelle M. Low dopamine D₂ receptor binding potential in social phobia. *Am J Psychiatry* 2000, 157; 457–459.

Seibert LM, Landsberg GM. Diagnosis and management of patients presenting with behavior problems. *Vet Clin N Am Small* 2008, 38; 937–950.

Seksel K, Lindeman MJ. Use of clomipramine in treatment of obsessive-compulsive disorder, separation anxiety and noise phobia in dogs: a preliminary, clinical study. *Aust Vet J* 2001, 79; 252–256.

Sheppard G, Mills DS. Evaluation of dog-appeasing pheromone as a potential treatment for dogs fearful of fireworks. *Vet Rec* 2003, 152; 432–436.

Sherman BL, Mills DS. Canine anxieties and phobias: an update on separation anxiety and noise aversions. *Vet Clin Small Anim* 2008, 38; 1081–1106.

Simpson BS, Papich MG. Pharmacological management in veterinary behavioral medicine. *Vet Clin Small Anim* 2003, 33; 365–404.

Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 4. p. Cambridge University Press, New York 2013.

Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: Prescriber's guide*. 5. p. Cambridge University Press, New York 2014.

Stamatakis A, Pondiki S, Kitraki E, Diamantopoulou A, Panagiotaropoulos T, Raftogianni A, et al. Effect of neonatal handling on adult rat spatial learning and memory following acute stress. *Stress* 2008, 11; 148–159.

Stolerman IP (toim.), Price LH (toim.). *Encyclopedia of psychopharmacology*. 2.p. Springer, Berliini/Heidelberg 2015.

Sziray N, Kuki Z, Nagy KM, Markó B, Kompagne H, Lévy G. Effects of single and simultaneous lesions of serotonergic and noradrenergic pathways on open-space and bright-space anxiety-like behavior in two animal models. *Behav Brain Res* 2010, 209; 93–98.

Tiira K, Lohi H. Early life experiences and exercise associate with canine anxieties. PLoS ONE 2015, 10.

Vainio O, Vähä-Vahe T. Reversal of medetomidine sedation by atipamezole in dogs. J Vet Pharmacol Ther 1990, 13; 15–22.

Vähä-Vahe T. The clinical effectiveness of atipamezole as a medetomidine antagonist in the dog. J Vet Pharmacol Ther 1990, 13; 198–205.

Vermeire S, Adenauert K, Vendermeule E, De Meester R, van Bree H, Dobbeleir A, Peremans K. What's in a brain: neuroanatomy and neurochemistry of anxiety disorders in dogs. Vlaams Diergen Tijds 2011, 80; 175–184.

Vermeire ST, Audenaert KR, Dobbeleir AA, De Meester RH, De Vos FJ, Peremans KY. Evaluation of the brain 5-HT_{2A} receptor binding index in dogs with anxiety disorders, measured with ¹²³I-51-R91150 and SPECT. J Nucl Med 2009, 50; 284–289.

Wormald D, Lawrence AJ, Carter G, Fisher AD. Validation of modified open field behaviour as a measure of trait anxiety in the dog. Appl Anim Behav Sci 2016, 176; 95–102.

Wyatt RJ, Portnoy B, Kupfer DJ. Resting plasma catecholamine concentrations in patients with depression and anxiety. Arch Gen Psychiatry 1971, 24; 65–70.