



## Open Access

DOI 10.2377/0023-2076-63-704

Klinik für Kleintiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

# Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Dexmedetomidin und Trazodon in einer prospektiven, randomisierten und einfach verblindeten Vergleichsstudie zur Prophylaxe der akuten Geräuschangst beim Hund (Silvesterstudie)

Tatjana Paola Harting, Jan-Peter Bach, Ingo Nolte

Korrespondenzadresse: Ingo.nolte@tiho-hannover.de

**Zusammenfassung** Akute Geräuschangst spielt bei Hunden insbesondere zu Silvester eine große Rolle. Diese kann nicht nur für den Hund selbst, sondern auch für den Besitzer zu einer enormen emotionalen sowie organisatorischen Belastung werden. Aktuell ist zur Behandlung der akuten Geräuschangst in Deutschland ein Präparat mit dem Wirkstoff Dexmedetomidin zugelassen, welcher jedoch nicht bei allen Hunden mit einer zufriedenstellenden Wirkung einhergeht, weshalb in dieser Studie Trazodon vergleichend zum zugelassenen Wirkstoff Dexmedetomidin untersucht wurde. 44 Hunde wurden in die Studie aufgenommen, welche randomisiert entweder Trazodon (n=24) oder Dexmedetomidin (n=20) erhielten. Mittels Fragebogen wurde neben der Anwendungszufriedenheit die Geräuschangst der Patienten vor und nach der Anwendung ermittelt und mit einem Scoringssystem festgehalten. Während in der Anwendungszufriedenheit kein deutlicher Unterschied zwischen den untersuchten Wirkstoffen vorlag, zeigte Trazodon eine signifikant stärkere Verminderung des Angstscores. Bei keinem der Präparate kam es im Rahmen der Studie zu schwerwiegenden Komplikationen. Trazodon könnte bei Hunden, bei denen Dexmedetomidin aufgrund von verminderter Wirksamkeit oder Unverträglichkeiten nicht eingesetzt werden darf, ein geeigneter Wirkstoff zur Behandlung akuter Geräuschangst sein.

**Schlüsselwörter** Trazodon, Dexmedetomidin, akute Geräuschangst, Hund, prospektive Studie

## Einleitung

Viele Hunde leiden insbesondere zu Silvester an akuter Geräuschangst (Blackwell et al. 2013, Sherman und Mills 2008). Dieses führt nicht nur für den Hund zu einer enormen Stressbelastung und einem erhöhten Verletzungsrisiko, sondern stellt auch den Tierhalter vor eine emotionale und organisatorische Herausforderung (Dreschel und Granger 2005).

## Efficacy and safety of dexmedetomidine and trazodone for the prophylaxis of acute noise phobia in dogs on New Year's Eve: a prospective, randomised trial

**Summary** Acute noise phobia in dogs is a common problem especially on New Year's Eve and may pose a challenge for both dogs and their owners. Currently, a medication using the substance dexmedetomidine is available in Germany. The use of this medication is not always suitable, however. Due to this reason, trazodone was examined as a possible alternative to dexmedetomidine in the current study. Forty-four dogs were randomly assigned to receive either trazodone (n=24) or dexmedetomidine (n=20). Owner questionnaires were evaluated regarding difficulty of application of the medication and anxiety of the dogs before and after administration of the drug. While there was no significant difference regarding the difficulty of application between the two medications, there was a significantly higher reduction of the anxiety score in the trazodone group. No severe side effects were observed in any of the patients. Trazodone seems to be a suitable medication for dogs with acute noise phobia, especially if dexmedetomidine cannot be used due to possible side effects or inadequate response.

**Keywords** Trazodone, dexmedetomidine, acute noise phobia, dog, prospective study

Zur Behandlung der akuten Geräuschangst bei Hunden sind in der Vergangenheit neben verschiedenen Medikamenten auch Nahrungsergänzungsmittel und Homöopathika eingesetzt worden. Für viele der eingesetzten Therapieoptionen konnte eine Wirksamkeit jedoch bisher nicht nachgewiesen werden.

Während die Studie von Beata et al. (2007) eine statistisch gleichwertige Wirkung von Zylkène® im Vergleich zum MAO-Hem-



mer Selegilin zeigen konnte, stellt die Untersuchung von Werner (2013) dar, dass das Nahrungsergänzungsmittel Zylkène® im Vergleich zu einem Placebo keinen Unterschied in der Behandlung von Trennungsangst beim Hund bewirkt. Eine weitere placebokontrollierte Studie konnte ebenfalls keinen Effekt von homöopathischen Heilmitteln, bestehend aus Phosphor, Borax, Kamille, Rhododendron und Theridion, bei Geräuschangst nachweisen (Cracknell und Mills 2008). Während Acepromazin seit einigen Jahren bei der akuten Geräuschangst aufgrund seiner Immobilisation und Steigerung der Geräuschempfindung als obsolet eingestuft wird (Sherman und Mills 2008), verfügt Diazepam als Sedativum über eine nur sehr kurze Wirkdauer (Sherman und Mills 2008), was für den privaten Gebrauch von Tierhaltern wenig geeignet ist. Mit Alprazolam besteht eine zumeist wirkungsvolle Alternative, die jedoch ein nicht unerhebliches Suchtpotenzial aufweist. Nach abruptem Absetzen besteht das Risiko von unkontrollierten Bewegungen, Tremor und Anfällen, weshalb die Medikation über mehrere Tage ein- und auch wieder ausgeschlichen werden muss (Crowell-Davis et al. 2003, Simpson und Papich 2003, Takeuchi et al. 2000). Benzodiazepine verhindern darüber hinaus den Lernprozess (Sherman und Mills 2008). Diese Eigenschaft der Benzodiazepine stellt bei der Behandlung der akuten Geräuschangst keine wichtige Einschränkung dar. Für den möglichen Einsatz eines Anxiolytikums im Rahmen einer Verhaltenstherapie wäre dies jedoch hinderlich. Hier müssen angstmindernde Präparate eingesetzt werden, die einen Lerneffekt zulassen, um für das behandelte Tier künftig eine bessere Bewältigung der angstausslösenden Situation zu ermöglichen.

Derzeit ist Dexmedetomidin der einzige in Deutschland zur Unterdrückung der Geräuschangst zugelassene Wirkstoff, der weder ein- noch ausgeschlichen werden muss und zudem aufgrund seiner gelartigen Formulierung und Applikation auf der Maulschleimhaut eine recht einfache Anwendung zulässt. Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen hochselektiven  $\alpha_2$ -adrenergen Agonisten, der über die Reduktion der Norepinephrinfreisetzung eine Sedation sowie verringerte Angst bewirkt (Korpivaara et al. 2017, Nelson et al. 2003). Damit verbunden ist jedoch der Nachteil einer nicht zu unterschätzenden kardiovaskulären Depression, die die Anwendung bei Vorliegen von Herz- und Nierenerkrankungen ausschließt. Bei der Applikation ist allerdings zu beachten, dass das Medikament nur über die Schleimhaut ausreichend resorbiert wird. Nach Abschlucken des Wirkstoffes kommt es zu einem Wirkungsverlust (Korpivaara et al. 2017). Aufgrund der Gefahr einer Kumulation des Wirkstoffes ist eine Nachdosierung frühestens zwei Stunden nach der Verabreichung zulässig. Die Anwendung darf nach Angaben des Herstellers zudem maximal fünfmal pro Geräuschereignis erfolgen (Ecuphar GmbH, Korpivaara et al. 2017). Wenn auch die Wirkung bei korrekter Applikation oft innerhalb von 15–30 Minuten eintritt, so ist die Wirkdauer doch individuell unterschiedlich und lässt häufig bereits nach zwei bis drei Stunden nach (Sinn 2018). Im Falle einer Medikamentenunverträglichkeit oder bei Auftreten schwerer Nebenwirkungen kann Dexmedetomidin mit Atipamezol antagonisiert werden (Cohen und Bennett 2015).

Bei Trazodon handelt es sich um einen Wirkstoff, dessen Anwendung beim Hund bereits im Rahmen verschiedener Studien untersucht wurde (Gilbert-Gregory et al. 2016, Gruen und Sherman 2008, Gruen et al. 2014, Jay et al. 2013). Es wirkt in erster Linie als

Serotonin-Antagonist am 2A- und 2C-Rezeptor anxiolytisch und zusätzlich als Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor antidepressiv (Stahl 2009). Bei Menschen wird Trazodon bei Schlaflosigkeit, Depressionen und Angststörungen angewendet (Gilbert-Gregory et al. 2016, Simpson und Papich 2003). Neben einer pharmakokinetischen Studie beim Hund (Jay et al. 2013) existieren bereits Studien, die sich mit der Anwendung und Wirkung von Trazodon bei ausgeprägter Verhaltensstörung (Gruen und Sherman 2008) sowie zur Stressreduktion beim Klinikaufenthalt nach chirurgischen Eingriffen beschäftigen (Gilbert-Gregory et al. 2016, Gruen et al. 2014). Außer einem Fallbericht zur Anwendung von Trazodon beim Gewitter (Gruen und Sherman 2012) gibt es in der zugänglichen Literatur aber zurzeit keine Studien zur Wirkung von Trazodon bei Geräuschangstzuständen des Hundes. Derzeit wurden beim Hund keine gravierenden Nebenwirkungen beobachtet, jedoch liegen bisher keine Studien zu Sicherheit und Nebenwirkungen beim Hund vor. Beim Menschen wurden Tachykardien infolge von Hypotension, AV-Blöcke sowie eine potenzielle Hepatotoxizität beschrieben (Akinseye et al. 2015, Carvalho et al. 2016, Jaffer et al. 2017). Auch wird im Beipackzettel von humanmedizinischen Trazodonpräparaten auf Vorsicht bei der Anwendung des Medikamentes bei bekannter Epilepsie oder Nierenerkrankung hingewiesen. Über das Auftreten entsprechender Nebenwirkungen gibt es in verschiedenen Publikationen beim Hund (Jay et al. 2013, Murphy et al. 2017) ebenso wie bei anderen Tierarten (Davis et al. 2018, Stevens et al. 2016) mit Ausnahme der Ratte (Atli et al. 2018) bisher keine Berichte. Um das Vorkommen bisher unbekannter Nebenwirkungen bei der Anwendung von Trazodon beim Hund weiter auszuschließen, wäre die Durchführung von Verträglichkeitsstudien erforderlich.

Ziel der eigenen Studie war es daher, die Anwendbarkeit und Anwendungssicherheit von Trazodon als Alternative zu Dexmedetomidin zur Behandlung akuter Geräuschangst beim Hund zu überprüfen. Darüber hinaus sollte evaluiert werden, ob mit Trazodon bei Hunden mit akuter Geräuschangst eine vergleichbare oder bessere Linderung der angstbedingten Verhaltensweisen erzielt werden kann als mit dem für diese Indikation zugelassenen Dexmedetomidin. Des Weiteren sollte geklärt werden, welche Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Trazodon auftreten und ob diese sowohl für den Hund als auch für den Besitzer tolerierbar sind.

## Material und Methoden

### Hunde

Die Suche nach geeigneten Studientieren erfolgte im Rahmen der Sprechstunde der Klinik für Kleintiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover sowie über den E-Mail-Verteiler der Hochschule, welcher Mitarbeiter aller Institute sowie Studenten und Doktoranden einschloss. Als Einschlusskriterium wurden klinisch gesunde Hunde ab einem Alter von einem Jahr zugrunde gelegt. Eine Dauermedikation mit Allopurinol und Carprofen wurde nach kritischer Evaluation in zwei Fällen zugelassen, nachdem sichergestellt war, dass keine pharmakologisch synergistischen oder antisnergistischen Wechselwirkungen mit dem Wirkstoff Trazodon oder Dexmedetomidin vorlagen. Den Studientieren durften während der Studie keine ergänzenden Medikationen oder Nahrungsergänzungsmittel zur Linderung der Geräuschangst verabreicht werden. Ebenso wurde die



Anwendung von anderen Methoden zur Linderung von Geräuschangst wie Thundershirts oder Lärmschutzkopfhörern ausgeschlossen. Hunde mit Herz-Kreislauf-, Nieren- oder Lebererkrankungen mussten von der Studie ausgeschlossen werden. Die Einhaltung der genannten Kriterien wurde im Rahmen einer ausführlichen Anamnese unter sorgfältiger Erhebung eventueller Erkrankungen, Medikationen oder Unverträglichkeiten sowie einer klinischen Allgemeinuntersuchung durch einen Tierarzt sichergestellt. Die Einteilung in die Gruppen erfolgte mittels Losverfahren. Vier Teilnehmer wurden aufgrund von anamnestisch bekannten Unwirksamkeiten oder Unverträglichkeiten gegenüber Dexmedetomidin direkt der Trazodon-Gruppe zugeordnet. Die daraus resultierende Einschränkung der Randomisierung wurde vorgenommen, um die betroffenen Tiere nicht erneut einer Angstsituation unter einer bei ihnen voraussichtlich starke Nebenwirkungen hervorrufenden oder nicht wirksamen Therapie auszusetzen. Die Tierbesitzer wurden darüber aufgeklärt, dass alle an der Studie teilnehmenden Tiere eine pharmakologisch wirksame Substanz erhalten würden. Welche Substanzen verglichen werden, wurde den Tierbesitzern nicht mitgeteilt. Die Studie wurde im Rahmen der rechtlichen Vorgaben durchgeführt und beim Niedersächsischen Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (LAVES) angezeigt.

## Dosierung und Anwendung

Dexmedetomidin (Sileo®, Ecuphar GmbH, Greifswald, Deutschland) wurde in neutrale Einwegspritzen abgefüllt, um sicherzustellen, dass der gegebene Wirkstoff für den Tierhalter nicht erkennbar war. Dem Tierhalter wurden jeweils drei Spritzen mit einer auf das Körpergewicht seines Tieres angepassten Dosierung des Präparates übergeben. Diese sollten vom Tierhalter am 31.12.2017 nach eigenem Ermessen eingesetzt werden. Dexmedetomidin wurde entsprechend den Herstellerangaben auf die bukkale Maultschleimhaut durch den Tierhalter aufgetragen. Eine erneute Anwendung erfolgte nach Ermessen des Tierhalters bei Bedarf, jedoch frühestens zwei Stunden nach der vorherigen Anwendung von Dexmedetomidin, um eine Kumulation des Wirkstoffes zu vermeiden (Korpivaara et al. 2017). Die Dosierung von Dexmedetomidin entsprach der Angabe der Packungsbeilage nach Gewicht des Hundes.

Trazodonhydrochlorid (Trazodon-Neuraxpharm® 100, Neuraxpharm Arzneimittel GmbH, Langenfeld, Deutschland) wurde den Tierhaltern in einer Dosierung von 10 mg/kg KG 1–3 x täglich zur Verfügung gestellt. Die Dosierung wurde auf 300 mg pro Dosis und 600 mg pro Tag begrenzt (Gruen et al. 2014), weshalb für Hunde über 22,5 kg lediglich eine zweimalige Dosierung möglich war. Eine wiederholte Anwendung durch den Tierhalter konnte bei Bedarf in einem Abstand von mindestens acht Stunden erfolgen.

Für den Tierhalter war zu keinem Zeitpunkt der Studie ersichtlich, welches der beiden Studienpräparate sein Hund erhielt.

## Datenerhebung mittels Fragebogen

Jeder Tierhalter erhielt einen Fragebogen, in dem die Daten des Hundes (Rasse, Geschlecht, Alter, Gewicht) erfasst wurden. Außerdem enthielt der Bogen Fragen zu Vorerkrankung, Dauermedikation und Medikamentenunverträglichkeit. Darüber hinaus wurden insbesondere zuvor angewandte Medikamente zur Linderung der Geräuschangst und die damit verbundenen Erfahrungen abgefragt.

**TAB. 1: VERHALTENS AUFFÄLLIGKEITEN BEI BETROFFENEN HUNDEN\***

### GERÄUSCHBEDINGTE VERHALTENS AUFFÄLLIGKEITEN (ANGSTSCORE)

Hecheln
Suche nach Nähe
Verweigerung von Futter/Wasser
Unruhe
Bellen/Lautäußerungen
Aufsuchen von Schutzräumen (Bett, Keller, dunkle Räume etc.)
Zittern
Einklemmen der Rute

\* Der Angstscore wurde anhand der Anzahl der genannten Verhaltensauffälligkeiten sowohl vor als auch nach der Medikation ermittelt. Für jede genannte Verhaltensauffälligkeit wurde ein Punkt, für jedes nach der Medikation noch vorhandene, jedoch abgeschwächte Merkmal ein halber Punkt vergeben.

Die Besitzer sollten zudem die Verhaltensauffälligkeiten, die ihr Hund in vergangenen Jahren in Verbindung mit akuter Geräuschangst gezeigt hatte, notieren.

Nach Silvester sollte dann eine Beurteilung der unter der Testmedikation gezeigten Symptome erfolgen (► Tab. 1).

Bei der Auswertung wurde für jede angstbedingte Verhaltensauffälligkeit ein Punkt vergeben. Wenn dasselbe Verhalten nach Anwendung der Medikation weiterhin bestand, jedoch deutlich geringer ausgeprägt war als vorher, wurde ein halber Punkt vermerkt. Die Besitzer wurden dazu aufgefordert, die Fragebögen möglichst gewissenhaft auszufüllen und diese anschließend an die Autoren der Studie zurückzusenden.

## Statistische Analyse

Die statistische Auswertung wurde mit der Software SAS Enterprise 7.1 durchgeführt. Die Daten wurden bei Ablehnung der Normalverteilung mittels Wilcoxon-Test ausgewertet. Für die Auswertung der Anwendungszufriedenheit, der Gesamtzufriedenheit, erneute Anwendung und den Vorzug gegenüber zuvor angewendeten Medikamenten wurde eine Tabellenanalyse mittels Fisher's Test durchgeführt. Ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant gewertet.

## Ergebnisse

### Gruppenverteilung

Es wurden 48 Hunde in die Studie aufgenommen, davon wurden 25 der Trazodon-Gruppe und 23 der Dexmedetomidin-Gruppe (Vergleichsgruppe) zugeordnet. In die anschließende Auswertung nach Beendigung der Studie wurden insgesamt vier Studienteilnehmer (1 x Trazodon, 3 x Dexmedetomidin) nicht aufgenommen, da die Tierhalter das zugeteilte Medikament nicht angewendet hatten. Daraus ergab sich bei einer Gesamtteilnehmerzahl von 44 folgende Gruppenverteilung: 24 Hunde in der Trazodon-Gruppe und 20 in der Dexmedetomidin-Gruppe.



**TAB. 2: ÜBERSICHT DER DEMOGRAFISCHEN DATEN (ALTER, GEWICHT, GESCHLECHT, RASSE) DER STUDIENPOPULATION. DARÜBER HINAUS SIND DIE RASSEHUND- UND MISCHLINGSVERTEILUNG SOWIE DAS LEBENSJAHR SEIT BEGINN DER GERÄUSCHANGST DARGESTELLT.**

	GESAMT	TRAZODON	DEXMETOMIDIN	P-WERT
Studienteilnehmer (n)	44	24	20	
Alter (Median)	7 J ± 3,23	7,8 J ± 2,75	6,75 J ± 3,75	0,4473
Gewicht (Median)	20,0 kg ± 10,5	22,9 kg ± 11,7	18,9 kg ± 8,7	0,2344
Geschlecht				
Weiblich (intakt/kastriert) (n)	27 (11/16)	13 (6/7)	14 (5/9)	
Männlich (intakt/kastriert) (n)	17 (6/11)	11 (3/8)	6 (3/3)	
Rassehund/Mischling (n)	21/23	14/10	7/13	0,1434
Geräuschangst seit (Lebensjahr)	2. Lj	2. Lj	2. Lj	

J = Jahre; Lj = Lebensjahr

### Demografische Daten und Allgemeines

44 Studienpatienten konnten in die Auswertung der Studie eingeschlossen werden, wobei in der Trazodon-Gruppe das Alter mit 7,8 Jahren ± 2,75 Jahren (Range 2,6–13,2 Jahre) geringfügig über dem Alter in der Dexmedetomidin-Gruppe mit 6,75 Jahren ± 3,75 Jahren lag (Range 1,25–15 Jahre). Ähnlich verhielt es sich bei der medianen Gewichtsverteilung. Mit einem medianen Gewicht von 22,9 kg ± 11,7 kg (Range 3,1–46 kg) lag die Trazodon-Gruppe geringfügig über dem der Dexmedetomidin-Gruppe mit 18,9 kg ± 8,7 kg (Range 6–40 kg). Bei der Geschlechtsverteilung besteht in der

gesamten Studienpopulation ein deutliches Ungleichgewicht zugunsten des weiblichen Geschlechts (n = 27). Die Anzahl der kastrierten Hunde ist mit 27 von 44 höher als die Zahl der unkastrierten. Die Gesamtpopulation bestand aus 21 Rassehunden und 23 Mischlingen, wobei mehr Rassehunde in der Trazodon-Gruppe und mehr Mischlinge in der Dexmedetomidin-Gruppe waren (► Tab. 2). Unter den Rassehunden (Golden Retriever [3], Beagle [3], Rhodesian Ridgeback [2], Deutscher Schäferhund [2], Australian Shepherd [1], Border Collie [1], Labrador [1], Teckel [1], Schafpudel [1], Berner Sennenhund [1], Havaneser [1], Papillon [1], Bichon Frisé [1], Kleiner Münsterländer [1], Appenzeller Sennenhund [1]) waren auffällig viele große Hunderassen. Bei der Frage, seit wann die Geräuschangst bei ihrem Hund besteht, gaben die Tierhalter in beiden Gruppen ein medianes Alter von zwei Jahren an, häufig mit dem Kommentar, dass diese mit zunehmendem Alter an Intensität zugenommen hat.

**TAB. 3: ANWENDUNGSHÄUFIGKEIT VON ZUVOR VERWENDETEN HOMOÖPATHISCHEN SOWIE PFLANZLICHEN HEILMITTELN, FUTTERERGÄNZUNGSMITTELN UND ARZNEIMITTELN ZUR LINDERUNG DER AKUTEN GERÄUSCHANGST\***

PRÄPARAT/WIRKSTOFF	ANZAHL STUDIENTEILNEHMER (N)
Homöopathische/ Pflanzliche Heilmittel	
Bachblüten	7
Baldrian	1
Pheromone	
Adaptil®	3
Nahrungsergänzungsmittel	
Zylkène®	7
Sedarom akut®	1
Calmex®	1
Arzneimittel	
Alprazolam	7
Acepromazin	5
Dexmedetomidin	4
Diazepam	2
Propranolol	1
Fluoxetin	1

\* Insgesamt 24 Studienteilnehmer hatten bei vorherigen Geräuscheereignissen eine oder mehrere der genannten Heilmittel oder Wirkstoffe angewendet. Dabei kamen 8-mal homöopathische oder pflanzliche Heilmittel, 3-mal Pheromonzerstäuber, 9-mal Nahrungsergänzungsmittel und 20-mal pharmakologisch wirksame Arzneimittel zum Einsatz.

### Zuvor unternommene Therapien zur Linderung der Geräuschangst

Im Fragebogen gaben 24 Studienteilnehmer an, in vergangenen Jahren bereits Medikamente/Nahrungsergänzungsmittel/Pheromone zur Linderung der Geräuschangst eingesetzt zu haben (► Tab. 3). Die Wirkungszufriedenheit der in ► Tabelle 3 genannten Präparate/Wirkstoffe lag bei 12,5 %. Hierbei zeigte sich die höchste Anwendungszufriedenheit bei den Arzneimitteln Alprazolam, Diazepam und Acepromazin. Die Wirksamkeit von homöopathischen und pflanzlichen Heilmitteln sowie Nahrungsergänzungen wurde von allen Anwendern als unzureichend beschrieben.

### Akzeptanz der Darreichungsform

Die Zufriedenheit mit der Applikation der Präparate wurde in beiden Gruppen als sehr gut beurteilt. In der Trazodon-Gruppe gab ein Tierhalter an, mit der hohen Zahl der zu verabreichenden Tabletten unzufrieden zu sein, während in der Vergleichsgruppe (Dexmedetomidin) zwei Tierbesitzer die Anwendung des Gels als schwierig empfanden. In diesen Fällen wurde angegeben, dass die Hunde das Gel sofort abgeleckt haben. Ein statistischer Unterschied zwischen den Präparaten bei der Applikationszufriedenheit (p = 0,5832) und der Anwendungshäufigkeit (p = 0,1018) bestand nicht.

Die Dosierung von Trazodon lag im Mittel bei 9,27 mg/kg KG pro Dosis (Range 6,52–10,87 mg/kg/Dosis) und die tägliche

**TAB. 4: ÜBERSICHT DER APPLIKATIONSZUFRIEDENHEIT, DOSIERUNG UND AUSPRÄGUNG DER VERHALTENS-AUFFÄLLIGKEITEN VOR UND NACH DER MEDIKATION\***

	TRAZODON	DEXMEDETOMIDIN	P-WERT
Studienteilnehmer (n)	24	20	
Applikationszufriedenheit	95,8 %	88,9 %	p = 0,5832
Anwendungshäufigkeit	1,54-mal ± 0,66	1,95-mal ± 0,83	p = 0,0945
Dosierung (pro Dosis)	9,27 mg/kg ± 1,08	4,6 µg/kg ± 1,18	
Range	6,52–10,87 mg/kg	3,44–8,33 µg/kg	
Dosierung (pro Tag)	14,25 mg/kg/Tag ± 6,4	8,68 µg/kg/Tag ± 3,78	
Range	7,14–30,0 mg/kg/Tag	3,93–18,75 µg/kg/Tag	
Wirkungseintritt	ca. 80 Minuten	ca. 30 Minuten	
Angstscore vorher	4,40 ± 1,88	4,70 ± 1,38	p = 0,6319
Angstscore nachher	1,54 ± 1,28	2,73 ± 1,47	P = 0,0086

\* Dargestellt sind die Zufriedenheit mit der Applikation, die Anwendungshäufigkeit, Dosierung pro Dosis sowie pro Tag, der von den Tierhaltern beschriebene Wirkungseintritt und der ermittelte Angstscore vor und nach der Medikation von Trazodon und Dexmedetomidin.

Gesamtdosis bei 14,25 mg/kg KG (Range 7,14–30,0 mg/kg/Tag). Den Besitzerangaben zufolge trat die Wirkung von Trazodon nach ca. 80 Minuten ein (Range 30–180 Minuten), demgegenüber lag der Wirkungseintritt bei Dexmedetomidin bei ca. 30 Minuten (Range 15–60 Minuten).

#### Beurteilung der Wirksamkeit der Präparate mittels Angstscore

Nach den Erfahrungen der Besitzer mit der Geräuschangst der Vorjahre wurde der gemäß ► Tabelle 1 ermittelte Angstscore der Verhaltensauffälligkeit/Angstmerkmale in der Trazodon-Gruppe auf  $4,40 \pm 1,88$  und in der Vergleichsgruppe auf  $4,70 \pm 1,38$  beziffert. Ein statistischer Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand nicht ( $p = 0,6319$ ). Nach Anwendung der zugeteilten Medikamente reduzierte sich die Verhaltensauffälligkeit signifikant in der Trazodon-Gruppe ( $p < 0,0001$ ) auf  $1,54 \pm 1,28$  und in der Vergleichsgruppe

( $p = 0,0007$ ) auf  $2,73 \pm 1,47$ . Die Reduktion des Angstscores erfolgte in der Trazodon-Gruppe signifikant stärker ( $p = 0,0086$ ) als in der Dexmedetomidin-Gruppe (► Tab. 4).

#### Nebenwirkungen

In der Trazodon-Gruppe traten bei 17 von 24 Studienteilnehmern geringgradige bis mittelgradige Nebenwirkungen einzeln oder auch in Kombination auf. Dies äußerte sich überwiegend in geringgradiger bis hochgradiger Sedation ( $n = 13$ ). Vier Hunde zeigten nach Ende der Medikation am nächsten Morgen Vomit. Die Tiere mit Vomit lagen im mittleren Gewichtsbereich (16–28 kg) und wurden mit einer Dosis von 9,4–10 mg/kg KG Trazodon behandelt, von denen zwei Hunde (16 und 28 kg) eine einmalige und zwei (16 und 18 kg) eine dreimalige Dosis erhalten hatten. Bei drei Patienten berichteten die Tierhalter von geröteten Augen, welche im Zusammenhang mit einer Sedation auftraten (► Abb. 1). In



Foto: Theresa Höner



**Abb. 1:** Patient, bei dem es im Rahmen der Trazodon-Anwendung zu einer starken Sedation kam. Die Besitzer berichteten darüber hinaus über gerötete Augen. Auf der Abbildung ist ein Vorfall der Nickhaut im rechten Auge des Patienten zu erkennen.

einem Fall wurde von länger andauerndem Niesen (18 kg, 10 mg/kg) berichtet. Sieben Hunde (22–35 kg), die alle bis auf einen Patienten einmalig Trazodon (8,57–10,08 mg/kg) erhalten hatten, zeigten keine Nebenwirkungen (► Tab. 5).

In der Vergleichsgruppe wurde in zwei Fällen eine geringgradige Sedation und in einem Fall weicher Kot beobachtet.

**TAB. 5: ÜBERSICHT DER NEBENWIRKUNGEN IN DER STUDIENPOPULATION UNTER DEM EINFLUSS VON TRAZODON UND DEXMEDETOMIDIN\***

	TRAZODON	DEXMEDETOMIDIN
Studienteilnehmer (n)	24	20
Keine Nebenwirkungen	7	17
Ggr. Sedation	5	2
Mgr./hgr. Sedation	8	–
Weicher Kot	–	1
Vomitus	4	–
„Gerötete Augen“	3	–
Niesen	1	–

\* Bei Trazodon traten insgesamt 13-mal Sedation, 4-mal Vomitus, 3-mal gerötete Augen und 1-mal Niesen auf. Fünf Hunde zeigten unter Trazodon keine Nebenwirkungen. Demgegenüber traten in der Dexmedetomidin-Gruppe bei 17 Tieren keine Nebenwirkungen, 2-mal Sedation und 1-mal weicher Kot auf.

**TAB. 6: ÜBERSICHT ZUR ZUFRIEDENHEIT DER BESITZER\***

	TRAZODON	DEXMEDETOMIDIN	P-WERT
Gesamtzufriedenheit	87,5 %	61,1 %	p = 0,0777
Erneute Anwendung	91,7 %	70,0 %	p = 0,1148
Vorzug gegenüber anderen Produkten/ Medikamenten	100 %	62,5 %	p = 0,0316

\* Dargestellt sind die Gesamtzufriedenheit der Tierhalter mit Trazodon und Dexmedetomidin. Zudem wurde gefragt, ob die Tierhalter das Präparat erneut anwenden und ob sie dieses den zuvor angewendeten Präparaten vorziehen würden.

Trotz der aufgetretenen Nebenwirkungen in der Trazodon-Gruppe wurde die Wirkung des Präparates vonseiten der Besitzer überwiegend als positiv angegeben. In sieben Fällen wurde die aufgetretene Sedation ausdrücklich als positiv bewertet. Zwei Tierhalter empfanden die ausgeprägte Sedation als negativ und eher beunruhigend.

### Wirkungszufriedenheit

Die Gesamtzufriedenheit in der Trazodon-Gruppe lag bei 87,5 %. Bei zwei Hunden konnte keine Wirkung beobachtet werden und einem Tierhalter war die Wirkung nicht ausreichend. Dieser Besitzer berichtete zudem über Erbrechen infolge der Trazodongabe und empfand die Wirkung des Präparats als unbefriedigend. Der zuletzt genannte Hund war der Trazodon-Gruppe direkt zugeordnet worden, da auch eine Dexmedetomidin-Gabe nicht wirksam war. Die drei verbleibenden, direkt der Trazodon-Gruppe zugeordneten Hunde sprachen sehr gut auf die Trazodongabe an und die Wirkungszufriedenheit wurde in allen drei Fällen als sehr positiv beschrieben. Vergleichend dazu war die Gesamtzufriedenheit in der Vergleichsgruppe mit 61,1 % niedriger, jedoch nicht signifikant (p = 0,0777). Dies wurde von den Tierhaltern durch die ausbleibende oder zu geringe und kurze Wirkung begründet. Die Frage, ob die Tierhalter das Medikament nochmals anwenden würden, wurde in der Trazodon-Gruppe mit 91,7 % positiv beantwortet. Ein Tierhalter, der mit der Wirkung an Silvester unzufrieden war, berichtete am Neujahrstag über eine deutliche Entspannung seines Hundes bei nachträglichen Geräuschexpositionen, weshalb dieser das Medikament trotz einer negativen Gesamtzufriedenheit erneut anwenden würde. Alle Tierhalter, die in Vorjahren bereits Medikamente oder homöopathische/pflanzliche Heilmittel angewendet hatten, würden Trazodon gegenüber den zuvor angewendeten Präparaten vorziehen, damit signifikant mehr als in der Vergleichsgruppe (Dexmedetomidin) mit 62,5 % (► Tab. 6).

### Diskussion

Akute Geräuschangst stellt beim Hund ein häufiges Problem dar, welches sowohl unter Tierschutzgesichtspunkten als auch aufgrund der Gefahren für Hund und Mensch von besonderer Bedeutung ist (Dreschel und Granger 2005). Bereits im Vorfeld dieser Studie wurde deutlich, dass viele Patientenbesitzer großes Interesse an wirksamen Medikamenten für diese Indikation haben und viele Tierärzte trotz Verfügbarkeit des zugelassenen Wirkstoffes Dexmedetomidin auch verschiedene nicht zugelassene Medikamente verschreiben. Die häufig beworbenen homöopathischen und pflanzlichen Heilmittel sowie Futterergänzungen wurden ebenfalls in vielen Fällen eingesetzt, zeigten den Aussagen der Tierhalter im Rahmen dieser Studie zufolge jedoch keine zufriedenstellende Wirkung. Derzeit gibt es in der zugänglichen Literatur allerdings keine kontrollierten Studien, die die Besitzerzufriedenheit nach Anwendung von alternativen Heilmitteln untersucht haben.

Die vorliegende randomisierte und verblindete Studie beschäftigte sich mit der vergleichenden Anwendung von Trazodon und Dexmedetomidin und ergab, dass beide Wirkstoffe in



den meisten Fällen zu einer deutlichen Linderung der Geräuschangst führen. Die Daten für Dexmedetomidin entsprechen denen von Korpivaara et al. (2017), die ebenfalls eine Verbesserung der akuten Geräuschangst feststellen konnten. Gruen und Sherman (2008) sowie Gilbert-Gregory et al. (2016) konnten mit der Anwendung von Trazodon ebenfalls angst- und stressbedingte Verhaltensstörungen erkennbar lindern.

Die Abgabe der Wirkstoffe erfolgte einfach verblindet. Grundsätzlich bestand aufgrund der unterschiedlichen Applikationsformen der Präparate hierbei die Möglichkeit für die Besitzer, bei geeigneter Recherche Hinweise auf die von ihm gegebene Substanz zu erhalten. Den vier Tierbesitzern, die ihren Tieren vor der Studie bereits einmal Sileo® verabreicht hatten, musste aufgrund der unterschiedlichen Applikationsform klar sein, dass es sich beim Studienpräparat nicht um Sileo® handelte. Da die im Rahmen der Studie getesteten Substanzen dem Besitzer jedoch nicht bekannt waren, halten die Autoren es für unwahrscheinlich, dass die Tierbesitzer wussten, welches Präparat gegeben wurde.

Die hohe Anwendungs- und Gesamtzufriedenheit (87,5 %) der Tierbesitzer deutet darauf hin, dass die Anwendung von Trazodon als Alternative zu Dexmedetomidin – insbesondere in Fällen, in denen dieses aufgrund von Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht angewendet werden kann oder keine ausreichende Wirkung zeigt – zum kurzzeitigen Management der akuten Geräuschangst bei Hunden geeignet ist. So zeigte Trazodon im Vergleich zu Dexmedetomidin eine signifikant stärkere Reduktion der angstbedingten Verhaltensauffälligkeiten. Die hohe Zufriedenheit der Besitzer in der eigenen Studie (87,5 %) ist mit der Zufriedenheit der Tierhalter nach Anwendung von Trazodon nach chirurgischen Eingriffen über einen Zeitraum von mehreren Wochen in der Untersuchung von Gruen et al. (2014) (89 %) vergleichbar.

Im Vergleich zu Dexmedetomidin erfolgte der Wirkungseintritt von Trazodon den Beobachtungen der Besitzer zufolge nach durchschnittlich 80 Minuten. Dies ähnelt den Angaben in anderen Studien, die einen Wirkungseintritt nach 60–120 Minuten beschreiben (Gruen und Sherman 2008). Wenn Trazodon





zusammen mit dem Futter gegeben wird, entfaltet es seine Wirkung später als bei Eingabe ohne Futter (Simpson und Papich 2003), was die in dieser Studie aufgetretene breite Range des Wirkungseintritts von 45–180 Minuten erklären könnte, da die Besitzer die Tabletten mit einer unterschiedlich großen Menge an Leckerchen oder Futter eingegeben hatten.

Die Dosis von Trazodon lag in der vorliegenden Studie bei durchschnittlich 14,25 mg/kg/Tag, was etwas geringer ist als in der Studie von Gruen und Sherman (2008). Die maximale Dosis betrug in der eigenen Studie 30 mg/kg/Tag, welches ebenfalls vergleichbar ist mit einer weiteren Studie von Gruen et al. (2014). In der Studie von Gruen et al. (2014) wurden bei drei Hunden Nebenwirkungen (Kolitis, Würgen und Enthemmung) beobachtet. Entsprechende Nebenwirkungen konnten in dieser Studie nicht festgestellt werden. In der eigenen Untersuchung wurde dagegen in den meisten Fällen von Erbrechen berichtet, was bei einer initialen Dosierung von Trazodon bei Hunden häufiger vorkommen kann (Sherman und Mills 2008, Simpson und Papich 2003). Diese Nebenwirkung kann über eine Dosisitration und eine nachfolgende Dosiserhöhung vermindert werden (Simpson und Papich 2003). Des Weiteren wurden bei drei Hunden gerötete Augen beobachtet, wobei die Autoren vermuten, dass es sich tatsächlich um einen Nickhautvorfall handelte (▶ Abb. 1). Der durch die Sedation bedingte Vorfall der Nickhaut macht diese deutlicher sichtbar als im nicht sedierten Zustand und könnte bei den Besitzern den Eindruck eines „roten Auges“ erweckt haben. Da es sich hierbei nicht um eine bedenkliche Nebenwirkung handelt, ließen sich die bei den Tierbesitzern aufgetretenen Sorgen durch eine Aufklärung über das mögliche Auftreten eines Nickhautvorfalls bei Gabe des Medikaments reduzieren. Über schwerwiegendere Nebenwirkungen wurde nicht berichtet. Die Nebenwirkungen insgesamt könnten ggf. über eine Anpassung der Dosierung vermindert werden. Dies ist allerdings in weiteren Studien zu prüfen. Zwei Hunde (8,33 %) sprachen in der Trazodon-Gruppe auf die Therapie nicht an und zeigten nach der Medikation die gleichen Verhaltensweisen wie zuvor. Diese Beobachtung entspricht der von Gruen und Sherman (2008), in deren Studie ebenfalls drei Hunde (5,36 %) nicht auf Trazodon reagierten. Unter den oben genannten zwei Hunden befand sich auch ein Hund, der aufgrund einer nicht ausreichenden Wirkung von Dexmedetomidin direkt der Trazodon-Gruppe zugeordnet worden war. Die anderen drei Hunde, die dieser Gruppe aufgrund von unzureichender Wirkung des Dexmedetomidins direkt zugeordnet wurden, zeigten eine sehr positive Wirkung. Aufgrund der geringen Anzahl an Hunden, die unzureichend mit Dexmedetomidin behandelt wurden, lässt sich keine Aussage darüber treffen, ob eine verminderte Wirkung von Dexmedetomidin tendenziell auch eine verminderte Wirkung von Trazodon bedeutet.

Nach Dexmedetomidin zeigten zwei Hunde eine geringgradige Sedation und bei einem Hund wurde weicher Kot beobachtet. Das von Korpivaara et al. (2017) berichtete Erbrechen (4,5 %) trat in der eigenen Studie bei keinem der Studienteilnehmer auf. Bei Dexmedetomidin blieb in der vorliegenden Studie bei fünf Hunden (23,8 %) die Wirkung vollständig aus. Dieser Anteil fällt gegenüber der Studie von Korpivaara et al. (2017) mit 15 Hunden

(16,9 %) etwas höher aus. Diese Differenz lässt sich vermutlich auf die in der vorliegenden Untersuchung vergleichsweise geringe Probandenzahl gegenüber der Studie von Korpivaara et al. (2017) erklären. Zusätzlich muss angemerkt werden, dass alle Medikamente in der vorliegenden Studie von den Tierbesitzern zu Hause unter nicht kontrollierten Bedingungen eingegeben wurden. Die Gesamtzufriedenheit unter den Patientenbesitzern lag nach den Ergebnissen der eigenen Auswertung in der Dexmedetomidin-Gruppe bei 61,1 %, was verglichen mit der Studie von Korpivaara et al. (2017) (72 %) etwas geringer war.

Abschließend lässt sich sagen, dass Dexmedetomidin aufgrund der im Arzneimittelgesetz § 56a Abs. 2 geregelten Umwidmungskaskade wegen seiner für die akute Geräuschangst bestehenden Zulassung anzuwenden ist. In der vorliegenden Studie zeigten viele Hunde unter Anwendung von Dexmedetomidin eine zufriedenstellende Reduzierung ihrer Geräuschangst. Ein Vorteil von Dexmedetomidin gegenüber Trazodon ist unter Umständen sein schneller Wirkungseintritt. Dexmedetomidin zeigte jedoch nicht in allen Fällen eine ausreichende Wirkung und eine Anwendung über mehrere Tage (wie z. B. bei andauernder Geräuschbelastung um den Jahreswechsel herum) ist aufgrund seiner begrenzten Anwendungshäufigkeit pro Geräusch-Ereignis meist nicht durchführbar. Trazodon erscheint somit in Fällen, in denen Dexmedetomidin aufgrund von Unverträglichkeiten oder den oben genannten Einschränkungen nicht anwendbar ist, als eine sinnvolle Alternative. Insbesondere bei Herzpatienten könnte Trazodon Anwendung finden. Die beim Menschen auftretenden kardiovaskulären Nebenwirkungen wie AV-Blöcke und Tachykardien infolge von Trazodon wurden beim Hund nur bei intravenöser Anwendung beschrieben (Byrne und Gomoll 1982, Jay et al. 2013). Die orale Einnahme von Trazodon zeigte für den Hund keine derartigen Nebenwirkungen (Jay et al. 2013, Murphy et al. 2017).

Trotz der positiven Ergebnisse sind für Trazodon weitergehende und umfangreiche Studien zu Nebenwirkungen und Verträglichkeit beim Hund erforderlich.

### Fazit für die Praxis

Sowohl Dexmedetomidin als auch Trazodon führten bei den meisten Studienteilnehmern zu einer signifikanten Verminderung der vor Medikamentengabe gezeigten Geräuschangst, wobei durch Trazodon eine stärkere Reduktion des erhobenen Angstscores erreicht werden konnte. Die Besitzer der Tiere waren meist sowohl mit der Anwendbarkeit als auch der Wirkung der beiden Präparate zufrieden.

Anhand der Ergebnisse der durchgeführten Studie scheint Trazodon als Arzneimittel für die Therapie der akuten Geräuschangst geeignet, wenn andere zugelassene Medikamente kontraindiziert sind oder keine zufriedenstellende Wirkung zeigen.

### Conflict of interest

Hiermit erklären die Autoren, dass sie keine geschützten, finanziellen, beruflichen oder andere persönliche Interessen haben, welche die in dem Manuskript dargestellten Inhalte oder Meinungen beeinflussen könnten. ■



## Literatur

- Akinseye OA, Alfishawy M, Radparvar F, Bakshi S (2015): Trazodone and omeprazole interaction causing frequent second-degree Mobitz type 1 atrioventricular (AV) block (Wenckebach phenomenon) and syncope: a case report and literature review. *Am J Case Rep* 16: 319–321.
- Atli O, Kilic V, Baysal M, Kilic G, Gormus G, Ucarcan S, Korkut B, Ilgin S (2018): Assessment of trazodone-induced cardiotoxicity after repeated doses in rats. *Hum Exp Toxicol* 960327118769717.
- Beata C, Beaumont-Graff E, Diaz C, Marion M, Massal N, Marlois N, Muller G, Lefranc C (2007): Effects of alpha-casozepine (Zylkene) versus selegiline hydrochloride (Selgian, Anipryl) on anxiety disorders in dogs. *J Vet Behav* 2: 175–183.
- Blackwell EJ, Bradshaw JWS, Casey JA (2013): Fear responses to noises in domestic dogs: Prevalence, risk factors and co-occurrence with other fear related behaviour. *Appl Anim Behav Sci* 145: 15–25.
- Byrne JE, Gomoll AW (1982): Differential effects of trazodone and imipramine on intracardiac conduction in the anesthetized dog. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 259: 259–270.
- Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA (2016): The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom* 85: 270–288.
- Cohen AE, Bennett SL (2015): Oral transmucosal administration of dexmedetomidine for sedation in 4 dogs. *Can Vet J* 56: 1144–1148.
- Cracknell NR, Mills DS (2008): A double-blind placebo-controlled study into the efficacy of a homeopathic remedy for fear of firework noises in the dog (*Canis familiaris*). *Vet J* 177: 80–88.
- Crowell-Davis SL, Seibert LM, Sung W, Parthasarathy V, Curtis TM (2003): Use of clomipramine, alprazolam, and behavior modification for treatment of storm phobia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 222: 744–748.
- Davis JL, Schirmer J, Medlin E (2018): Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine in the horse. *J Vet Pharmacol Ther* 41: 393–401.
- Dreschel NA, Granger DA (2005): Physiological and behavioral reactivity to stress in thunderstorm-phobic dogs and their caregivers. *Appl Anim Behav Sci* 95: 153–168.
- Ecuphar GmbH: GEBRAUCHSINFORMATION FÜR Sileo 0,1 mg/ml Gel zur Anwendung in der Maulhöhle für Hunde.
- Gilbert-Gregory SE, Stull JW, Rice MR, Herron ME (2016): Effects of trazodone on behavioral signs of stress in hospitalized dogs. *J Am Vet Med Assoc* 249: 1281–1291.
- Gruen ME, Sherman BL (2008): Use of trazodone as an adjunctive agent in the treatment of canine anxiety disorders: 56 cases (1995–2007). *J Am Vet Med Assoc* 233: 1902–1907.
- Gruen ME, Sherman BL (2012): Animal behavior case of the month: thunderstorm phobia. *J Am Vet Med Assoc* 241: 1293–1295.
- Gruen ME, Roe SC, Griffith E, Hamilton A, Sherman BL (2014): Use of trazodone to facilitate postsurgical confinement in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 245: 296–301.
- Jay AR, Krotscheck U, Parsley E, Benson L, Kravitz A, Mulligan A, Silva J, Mohammed H, Schwark WS (2013): Pharmacokinetics, bioavailability, and hemodynamic effects of trazodone after intravenous and oral administration of a single dose to dogs. *Am J Vet Res* 74: 1450–1456.
- Jaffer KY, Chang T, Vanle B, Dang J, Steiner AJ, Loera N, Abdelmehes M, Danovitch I, Ishak WW (2017): Trazodone for Insomnia: A Systematic Review. *Innov Clin Neurosci* 14: 24–34.
- Korpivaara M, Laapas K, Huhtinen M, Schöning B, Overall K (2017): Dexmedetomidine oromucosal gel for noise-associated acute anxiety and fear in dogs – a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Vet Rec* 180: 356.
- Murphy LA, Barletta M, Graham LF, Reichl LJ, Duxbury MM, Quandt JE (2017): Effects of acepromazine and trazodone on anesthetic induction dose of propofol and cardiovascular variables in dogs undergoing general anesthesia for orthopedic surgery. *J Am Vet Med Assoc* 250: 408–416.
- Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M (2003): The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 98: 428–436.
- Sherman BL, Mills DS (2008): Canine anxieties and phobias: an update on separation anxiety and noise aversions. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 38: 1081–1106.
- Simpson BS, Papich MG (2003) Pharmacologic management in veterinary behavioral medicine. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 33: 365–404.
- Sinn L (2018): Advances in Behavioral Psychopharmacology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 48: 457–471.
- Stahl SM (2009): Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr* 14: 536–546.
- Stevens BJ, Frantz EM, Orlando JM, Griffith E, Harden LB, Gruen ME, Sherman BL (2016): Efficacy of a single dose of trazodone hydrochloride given to cats prior to veterinary visits to reduce signs of transport- and examination-related anxiety. *J Am Vet Med Assoc* 15: 202–207.
- Takeuchi Y, Houpt KA, Scarlett JM (2000): Evaluation of treatments for separation anxiety in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 217: 342–345.
- Werner Y (2013): Untersuchung zur Wirksamkeit von Zylkene® bei Hunden mit Trennungsangst. München, Tierärztliche Fak., Diss.

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Ingo Nolte**  
Klinik für Kleintiere  
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover  
Bünteweg 9  
30559 Hannover  
[Ingo.nolte@tiho-hannover.de](mailto:Ingo.nolte@tiho-hannover.de)



