

Het gebruik van psychofarmaca bij verenplukkende papegaaiachtigen

The use of psychoactive drugs in psychogenic feather-picking parrots

¹J. Gorteman, ^{1,2}G. Antonissen, ¹S. Croubels, ³Y. van Zeeland

¹Vakgroep Farmacologie, Toxicologie en Biochemie,

²Vakgroep Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten,

Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, België

³Departement Geneeskunde van Gezelschapsdieren

Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht, Yalelaan 108, 3584 CM Utrecht, Nederland

Gunther.Antonissen@UGent.be

Y.R.A.vanZeeland@uu.nl

SAMENVATTING

Verenplukken is een zeer frequent voorkomend probleem bij in gevangenschap gehouden papegaaiachtigen (*Psittaciformes*). Naast medische oorzaken kunnen ook sociale omgevingsfactoren en neurobiologische oorzaken ten grondslag liggen, waarbij in het laatste geval gesproken wordt over psychogeen verenplukken. De behandeling van dit gedragsprobleem is primair gericht op het aanpassen van de omgeving (bijvoorbeeld door het aanbieden van verrijking) en het teweegbrengen van gedragsveranderingen (gedragstherapie). In de gevallen waarbij deze interventies onvoldoende of geen effect hebben, kunnen psychofarmaca een goede toevoeging aan de behandeling vormen. Echter, om psychofarmaca op een veilige en verantwoorde manier te gebruiken, is een grondige kennis nodig van het werkingsmechanisme, de farmacokinetiek en toxiciteit van deze geneesmiddelen. Specifieke informatie over de werking van psychofarmaca bij vogels ontbreekt in de meeste gevallen, met als gevolg dat het (off-label) gebruik daarvan vooral gebaseerd is op empirische bevindingen en dosisextrapolatie uit onderzoek bij zoogdieren. Dit brengt risico's met zich mee omdat de metabolisatie en gevoeligheid voor de geneesmiddelen kunnen verschillen tussen vogels en zoogdieren, wat kan leiden tot therapiefalen en/of ernstige bijwerkingen. Het in acht nemen van deze beperkingen en de zorgvuldige monitoring van de patiënt zijn dan ook onontbeerlijk voor een verantwoord gebruik van psychofarmaca bij gezelschapsvogels.

ABSTRACT

Feather damaging behavior is a common problem in captive parrots (*Psittaciformes*). Besides medical indications, socio-environmental and neurobiologic causes may underlie the behavior, in which case it is often referred to as psychogenic feather picking. The treatment of this behavior problem is primarily based on environmental changes, e.g. enrichment activities, and behavior modification therapy. When these measures provide insufficient or lack of effect, pharmacologic intervention using psychoactive drugs may be considered. However, the correct use of these drugs requires in depth knowledge of the mechanism of action, pharmacokinetic characteristics and toxicity of the selected drug. Since specific information on the use of psychoactive drugs in birds is often lacking, the (off-label) use of these drugs will in most instances be based on empirical findings and dose extrapolation from mammals. This in turn may carry risks, as the metabolism and sensitivity towards the drug can greatly differ between birds and mammals, thereby resulting in therapy failure and/or serious side effects. Consequently, consideration of these limitations and careful monitoring of the patient are needed to use psychoactive drugs responsibly in pet birds.

INLEIDING

Verenplukken is een veel voorkomend probleem bij *Psittaciformes* en wordt gekenmerkt door het verlies of de beschadiging van de veren die bereikbaar zijn met de snavel (Burgmann, 1995; Garner et al.,

2008). De symptomen kunnen variëren van milde gelokaliseerde schade aan de veren tot volledig naakte zones met zelfs beschadiging van de huid (Seibert, 2006a). Verenplukken wordt gezien bij 10-17,5% van de in gevangenschap gehouden papegaaien (Gaskins en Bergman, 2011; Kinkaid et al., 2013; Costa et al.,

2016) en voornamelijk bij de grijze roodstaartpapegaai (*Psittacus erithacus*) en kaketoer (*Cacatua spp.*) (Briscoe et al., 2001; Seibert, 2006a; Kinkaid et al., 2013). Verschillende oorzaken kunnen leiden tot verderafwijkingen en/of vederverlies. Daarom dient eerst een onderscheid gemaakt te worden tussen schade die door de vogel zelf is veroorzaakt (in het kader van zelfbeschadigend gedrag) en schade die is ontstaan door andere oorzaken (bijvoorbeeld vederverlies als gevolg van een virale aandoening, verderbeschadigingen door een te kleine kooi). Wanneer vastgesteld wordt dat de veerafwijkingen daadwerkelijk optreden in het kader van zelfbeschadigend gedrag (verenplukken) dienen daarnaast onderliggende medische oorzaken uitgesloten te worden vooraleer te besluiten dat het om een (uitsluitend) gedragsmatig probleem gaat. Een reeks medische problemen wordt genoemd als oorzaak voor verenplukken. Dit betreft zowel infectieuze als niet-infectieuze oorzaken die leiden tot jeuk, irritatie of pijn, zoals polyomavirus, bornavirus, “psittacine beak and feather disease” (PBFD), mijten en luizen, giardiase, bacteriële of (zelden) schimmelinfecties van huid en veren, voedingsdeficiënties, immunogemedieerde/allergische reacties, neoplasieën, intoxicaties en/of trauma (Burgmann, 1995; van Zeeland en Schoemaker, 2014). In veel gevallen blijft een daadwerkelijk causaal verband tussen de medische oorzaak en het verenplukken echter onbewezen. Desalniettemin blijft het raadzaam om, indien medische problemen aangetroffen worden die mogelijk een rol kunnen spelen bij het verenplukken, deze te behandelen en te evalueren wat de effecten van de behandeling zijn op het verenplukgedrag.

Naast medische oorzaken kunnen ook gedragsmatige oorzaken meespelen in het optreden en in stand houden van verenplukken. In dit geval wordt ook wel gesproken van zogenaamd psychogeen verenplukken. Psychogeen verenplukken kan zowel optreden in het kader van maladaptief gedrag (het dier vertoont het gedrag in het kader van een poging om zich aan te passen aan een suboptimale leefomgeving), als in het kader van malfunctioneel gedrag (het gedrag is het resultaat van een afwijkende psyche of neurobiologie) (Mills, 2003). Gezelschapsvogels lijken nog sterk op hun wilde soortgenoten op het vlak van gedrag en behoeften, aangezien een groot deel afkomstig is uit het wild of hooguit enkele generaties verwijderd daarvan is (Davis, 1991). In gevangenschap biedt de leefomgeving vaak onvoldoende mogelijkheden om aan deze behoeften en instincten te voldoen: papegaaien worden bijvoorbeeld vaak solitair gehuisvest, terwijl ze in het wild in koppels of in groep leven. Ze krijgen voedsel in een bakje kant-en-klaar aangeboden, in tegenstelling tot in het wild waar ze een groot deel van hun dag besteden aan foerageren (Meehan et al., 2003). De frustratie en/of stress die het niet kunnen uitvoeren van dergelijke gedragingen met zich meebrengt, kunnen vervolgens leiden tot verenplukken. Een zorgvuldige analyse van het gedrag en de leefomgeving van de vogel maar ook van de interventies van

de eigenaar is belangrijk om inzicht te krijgen in welke omgevingsfactoren mogelijk een rol spelen (Tabel 1). De rol en reacties van de eigenaar zijn daarbij ook belangrijk: middels positieve bekrachtiging (bijvoorbeeld aandacht krijgen en sensorische stimulatie) of negatieve bekrachtiging (bijvoorbeeld ongewilde aandacht krijgen en aversieve sensorische stimulatie) kan een eigenaar onbedoeld het verenplukken stimuleren (Bergman et al., 2005).

In geval van maladaptief gedrag vormen gedrags therapie en het aanpassen van de leefomgeving (inclusief kooi-inrichting) en houding van de eigenaar de kern van de behandeling (van Zeeland, 2013). Het doel van gedragstherapie is om probleemgedrag om te buigen tot gewenst gedrag (bijvoorbeeld plukken aan een touw in plaats van plukken van het verenkleed) (Friedman et al., 2006). Naast training is het hervormen van de fysieke en sociale leefomgeving van het dier cruciaal. Hierbij is het gebruiken van voerpuzzels en andere vormen van foerageerverrijking zeer waardevol omdat hiermee het natuurlijk foerageergedrag nagebootst kan worden (Meehan et al., 2003). Bijkomend stimuleert dergelijke verrijking het leergedrag en vormt ze een uitlaatklep voor stress. Naast foerageerverrijking dient, afhankelijk van de te verwachten onderliggende oorzaken van het plukken, gedacht te worden aan andere vormen van verrijking (bijvoorbeeld visueel, vocaal en fysiek contact met andere vogels of met mensen) of het elimineren van eventuele ongewenste prikkels (bijvoorbeeld blootstelling aan luide geluiden) (Bergman et al., 2005).

Aanvullend op voorgenoemde behandelingen kunnen bijvoorbeeld ook nekkragen gebruikt worden. Echter, net als het aanbrengen van onsmakelijke stoffen op het verenkleed, zijn deze louter een vorm van symptoombestrijding en pakken niet de onderliggende oorzaak van het probleem aan. Bovendien worden nekkragen door veel vogels niet goed verdragen en kan het aanbrengen van onsmakelijke stoffen op het verenkleed de problemen zelfs verergeren doordat het de vogel kan stimuleren tot poetsgedrag. Om deze redenen wordt geadviseerd om het gebruik van dergelijke middelen zoveel mogelijk te mijden en deze alleen in te zetten bij patiënten die ernstige vormen van automutilatie vertonen en/of waar inzet van deze middelen noodzakelijk geacht wordt om de vicieuze cirkel te doorbreken (Seibert, 2007; van Zeeland en Schoemaker, 2014).

Indien de vogel langdurig wordt blootgesteld aan een suboptimale leefomgeving kan het zijn dat het aanpassen van de leefomgeving niet of onvoldoende effect heeft op het verenplukken. In dat geval is het aannemelijk dat het maladaptieve gedrag zich ontwikkeld heeft tot malfunctioneel gedrag, waarbij sprake is van een gestoorde psyche of neurobiologie. Idem kan een gestoorde psyche zich ontwikkelen als gevolg van een verstoorde ontwikkeling van de vogel tijdens de vroege jeugd. Uit onderzoek bij mensapen is bijvoorbeeld gebleken dat de hersenen en hersenfuncties zich afwijkend ontwikkelen bij de afwezigheid van

Tabel 1. Initiërende, onderhoudende en faciliterende factoren van verenplukken bij papegaaiaachtigen (naar: Bergman et al., 2005, Van Zeeland en Schoemaker, 2014).

Ziekte	Sociale- en omgevingsfactoren	Genetische, psychologische en neurobiologische factoren
Ectoparasieten	Nutritionele deficiënties	Genetisch
Bacteriële of schimmel-dermatitis/folliculitis	Te kleine huisvesting	Temperamentvol karakter
Virale ziekten	Overbezetting	Handopfok
Veerdysplasie	Sociale isolatie	Slechte socialisatie op jongere leeftijd
Huidtumoren	Te weinig mogelijkheid tot het uitvoeren van	Verveling door te weinig mentale/fysieke stimulatie
Hypersensitiviteit, huidallergie, contactdermatitis	species-specifiek gedrag	(Seksuele) frustratie
Luchtzakontsteking, pneumonie	Plotse omgevingsveranderingen	Angst/fobie
Chlamydiosis	Luchttoxines (sigaretten, geurkaarsen, luchtverfrissers)	Slaaptekort
Proventriculaire dilatatie	Te lage vochtigheidsgraad,	Hormonale invloed, reproductie-gerelateerd gedrag
Gastro-intestinale aandoeningen (o.a. giardiase)	geen mogelijkheid tot baden	Aandacht zoeken, versterkt door reactie van de eigenaar (aangeleerd gedrag)
Lever-, pancreas- en/of nierziekte	Abnormale fotoperiode	Intrinsiek versterkend gedrag
Hypocalcemie	Foutief kortwieken	Abnormaal repetitief gedrag als gevolg van een
Endocriene aandoeningen (diabetes mellitus, hypothyroïdie)	Trauma	overvloed/tekort aan neurotransmitters
Reproductieve aandoeningen		
Intoxicatie (lood, zink)		
Obesitas, hepatische lipidose		
Orthopedische aandoeningen		

adequate maternale zorg (Cirulli et al., 2003). Een dergelijk fenomeen zou ook bij papegaaien kunnen spelen gelet op het verband dat in een onderzoek van Schmid (2006) werd aangetoond tussen handopfok en verenplukken op latere leeftijd.

In dergelijke gevallen kan het gebruik van psychofarmaca een belangrijke toevoeging in het behandelplan vormen (Martin, 2006; Seibert, 2007). Deze geneesmiddelen hebben een invloed op het gedrag van mens en dier via hun werking op neurotransmitters in het centrale zenuwstelsel (Martin, 2006; Seibert, 2007). Psychofarmaca die gebruikt kunnen worden bij papegaaiaachtigen met verenplukken kunnen ingedeeld worden in vijf klassen: 1. selectieve serotonine-heropnameremmers (bijvoorbeeld fluoxetine en paroxetine), 2. tricyclische antidepressiva (bijvoorbeeld amitriptyline, doxepine, clomipramine), 3. benzodiazepines (bijvoorbeeld diazepam), 4. dopamine-antagonisten (bijvoorbeeld haloperidol) en 5. opioïd-antagonisten (bijvoorbeeld naltrexon) (Martin, 2006; Seibert, 2007). Een goede kennis van de farmacologische eigenschappen van deze psychofarmaca is van essentieel belang voor een correct en veilig gebruik van deze geneesmiddelen. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de tot op heden beschikbare gegevens over het gebruik van de verschillende psychofarmaca bij papegaaiaachtigen.

SELECTIEVE SEROTONINE-HEROPNAME-REMMERS

Selectieve serotonine-heropnameremmers of “serotonin reuptake inhibitors” (SSRI’s) vormen een subklasse in de groep van antidepressiva. SSRI’s blokke-

ren selectief de heropname van serotonine en leiden daardoor tot een verhoogde concentratie aan serotonine in de synapsspleet (Crowell-Davis en Murray, 2006a). Serotonine (5-hydroxytryptamine) werkt in op de aanwezige serotoninereceptoren in de hersenen en beïnvloedt zo verschillende fysiologische processen, zoals de slaapcyclus, gemoedstoestand, seksueel gedrag en impulsiviteit. Bij een tekort aan serotonine wordt depressie, verhoogde angst, prikkelbaarheid, agressie en impulsiviteit waargenomen (Berger et al., 2009).

Vanwege hun effect op het serotonerge systeem wordt het gebruik van SSRI’s voornamelijk aanbevolen bij behandeling van impulsieve en compulsieve stoornissen, angst, fobieën en agressie (Crowell-Davis en Murray, 2006a). Daarbij dient in acht genomen te worden dat klinische effecten vaak pas behaald worden na enige tijd (circa twee tot zes weken) omdat allereerst downregulatie van de receptoren dient plaats te vinden (Crowell-Davis en Murray, 2006a).

Door hun selectieve werking hebben SSRI’s weinig tot geen effect op andere receptoren (i.e. noradrenaline, dopamine, acetylcholine en histamine-receptoren). Hierdoor kennen SSRI’s in het algemeen een beperkt risico op bijwerkingen (van Harten, 1993); wanneer deze optreden zijn ze veelal mild. Bijwerkingen beschreven bij zoogdieren omvatten onder andere sedatie, verminderde eetlust (en daarmee gepaard gaand gewichtsverlies), misselijkheid, diarree, en slapeloosheid (Crowell-Davis en Murray, 2006a; Marks, Park et al., 2008). Bijwerkingen van SSRI’s die reeds bij vogels werden gerapporteerd omvatten verhoogde angst, agitatie, tijdelijke ataxie en lethargie na behandeling met fluoxetine (Martin, 2006; Seibert, 2007). Een potentieel risico van SSRI’s ontstaat wan-

neer deze gecombineerd worden met monoamine-oxidase-inhibitoren, andere serotonerge farmaca, anticonvulsieve middelen en antipsychotische middelen. In combinatie met deze middelen ontstaat namelijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van het zogenaamde serotoninesyndroom. Het serotoninesyndroom wordt beschreven als een combinatie van veranderingen in de mentale status, autonome hyperactiviteit en neuromusculaire afwijkingen, wat zich klinisch kan uiten als milde tremoren en diarree tot neuromusculaire rigiditeit en hyperthermie en mogelijk kan leiden tot de dood (Boyer en Shannon, 2005; Crowell-Davis en Murray, 2006a; Seibert, 2007). Om die reden wordt geadviseerd dergelijke middelen niet te combineren en bij het wisselen van medicatie een “wash-out”-periode van enkele weken tussentijd in acht te nemen.

Hoewel verschillende SSRI's bij vogels in de kliniek worden toegepast, zijn relatief weinig farmacokinetische en farmacodynamische gegevens beschikbaar over deze medicijnen bij vogels. Binnen de groep van SSRI's zijn bijvoorbeeld enkel voor paroxetine farmacokinetische (PK) gegevens beschikbaar bij vogels. Van Zeeland et al. (2013) voerden een onderzoek uit waarbij plasmaconcentraties werden bepaald na eenmalige intraveneuze (IV) en eenmalige en herhaalde orale toedieningen (PO) (twee keer per dag gedurende één maand) van paroxetine bij gezonde grijze roodstaartpapegaaien. Een PK-analyse wees uit dat paroxetine na IV toediening een snelle distributie en een snelle eliminatie kent. Oraal werden twee verschillende formuleringen toegediend, waaronder een commerciële suspensie van paroxetine en een zelfbereide oplossing van paroxetine HCl in water. Na toediening van de commerciële suspensie werden geen meetbare plasmaconcentraties gevonden, in tegenstelling tot paroxetine HCl opgelost in water. De PK-analyse toonde een trage absorptie (maximale plasmaconcentraties werden bereikt na $5,9 \pm 2,6$ uur) en een lage orale biologische beschikbaarheid ($31 \pm 15\%$). Bij herhaalde toediening steeg de biologische beschikbaarheid echter aanzienlijk, hoogstwaarschijnlijk als gevolg van verzadiging van het “first-pass”-metabolisme, wat waarschijnlijk – vergelijkbaar met de mens – gemedieerd wordt door cytochroom P450 (Hiemke en Härtter, 2000). Het onderzoek toonde verder aan dat bij orale toediening van 4 mg/kg LG tweemaal per dag plasmaconcentraties worden behaald die zich bevinden in de therapeutische range voor mensen (van Zeeland, 2013). Op basis van deze informatie zou een dosering van 2dd 4 mg/kg een geschikte startdosering kunnen zijn. Anekdotisch werden echter al klinische effecten gezien bij lagere doseringen (orale toediening (PO) van 1-2 mg/kg LG, 1-2 dd) (Martin, 2006). Daarnaast werd in een placebo-gecontroleerd onderzoek het effect nagegaan van intramusculaire toediening van paroxetine (3 mg/kg LG) op impulsiviteit bij duiven (Wolff en Leander, 2002). Uit dit onderzoek bleek dat de met paroxetine

behandelde duiven langer in staat waren om te wachten op een grotere beloning dan de met placebo behandelde duiven die meteen voor de kleinere beloning kozen (Wolff en Leander, 2002). Dit wijst erop dat paroxetine een daling van impulsiviteit teweegbrengt en dus mogelijk ook positieve effecten kan teweegbrengen bij vogels met impulsieve of compulsieve gedragsstoornissen. Op basis hiervan lijkt aannemelijk dat paroxetine inderdaad gunstige effecten kan teweegbrengen bij verenplukkende papegaaien, maar verdere effectiviteitsstudies zijn noodzakelijk om vast te stellen of en bij welk type patiënten (bijvoorbeeld plukken ten gevolge van angst of plukken in het kader van een obsessief-compulsieve of impulsieve stoornis) dit middel effectief zal zijn.

Ook andere SSRI's werden reeds met succes aangewend bij vogels. Zo beschreef Seibert (2004) positieve effecten na twee weken gebruik van fluoxetine in een eenmaal daagse dosering van 1 mg/kg lichaamsgewicht (LG) bij een valkparkiet (*Nymphicus hollandicus*) met automutilatie van de tenen (Seibert, 2004). In een klinische studie van Mertens (1997) werden veertien verenplukkende *Psittaciformes* één- tot tweemaal per dag oraal behandeld met 2-3 mg fluoxetine/kg LG. Bij twaalf van de veertien vogels werd een significante verbetering van het verenkleed gezien na twee weken. Deze positieve effecten waren echter van tijdelijke duur en het verhogen van de dosis bleek noodzakelijk voor een langdurig effect (Mertens, 1997).

TRICYCLISCHE ANTIDEPRESSIVA

Tricyclische antidepressiva (TCA), zoals clomipramine, doxepine en amitriptyline, worden ook wel de klassieke antidepressiva genoemd. Deze middelen blokkeren presynaptisch de heropname van serotonine en noradrenaline. Noradrenaline ontstaat na hydroxylatie van dopamine. Een tekort aan noradrenaline wordt geassocieerd met depressie en een overmaat met manie. Klinische effectiviteit van TCA wordt vooral toegeschreven aan de effecten die TCA teweegbrengen op serotonine- en noradrenalineconcentraties in de synapspleet (Crowell-Davis en Murray, 2006b). Zowel in de humane als in de diergeneeskunde worden TCA daarom met name ingezet in de behandeling van compulsieve stoornissen, angst, fobieën, agressie en vermindering van neuropathische pijn (Martin, 2006; Crowell-Davis en Murray, 2006b; Seibert, 2007). TCA hebben daarnaast een antihistamine- en anticholinergische werking doordat ze als competitieve antagonist van deze receptoren functioneren (Crowell-Davis en Murray, 2006b). Vanwege de antihistaminerge werking worden TCA ook wel ingezet als aanvullende therapie bij allergische huidaandoeningen geassocieerd met jeuk. Efficaciteit van doxepine werd bijvoorbeeld gerapporteerd bij papegaaien die verenplukken als gevolg van een

allergische aandoening, wat toe te schrijven zou zijn aan de antipruritische werking (Johnson, 1987). Ook amitriptyline zou dit effect kunnen teweegbrengen (Gupta en Gupta, 2001).

Bijwerkingen ontwikkelen zich vooral doordat de TCA effect uitoefenen op alfa-adrenerge, histaminerge en cholinerge receptoren (Crowell-Davis en Murray, 2006b). Ten gevolge van deze minder selectieve werking kennen TCA een nauwere veiligheidsmarge dan bijvoorbeeld SSRI's en bestaat een groter risico op het optreden van bijwerkingen (Anderson, et al., 1998). De volgende bijwerkingen zijn daarbij beschreven bij zoogdieren (inclusief de mens): sedatie, lethargie, gedragsveranderingen (angst en agressie), tachycardie, mydriasis, verminderde traan- en speekselproductie, veranderde eetlust, gastro-intestinaal ongemak, braken, constipatie, urineretentie, veranderingen in de glucosespiegel, testiculaire hypoplasie, ataxie en epilepsie (als gevolg van een verlaging van de drempelwaarde) (Crowell-Davis en Murray, 2006b). Bij papegaaien worden na toediening van TCA vooral effecten waargenomen op eetlust en gedrag (Johnson, 1987; Juarbe-Díaz, 2000; Eugenio, 2003; Visser et al., 2015). Zo stelde Visser et al. (2015) vast dat bij een grijze roodstaartpapegaai een eenmalige dosering van 9 mg/kg LG amitriptyline leidde tot regurgiteren, ataxie en lethargie. Bij een andere grijze roodstaart resulteerde de toediening van clomipramine (4-9 mg/kg LG, PO, 2dd) in toegenomen alertheid, nervositeit en toegenomen eetlust, terwijl de vogel bij toediening van hogere doseringen (19 mg/kg LG, PO, 2dd) leek te hallucineren (Juarbe-Díaz, 2000). Bij een molukkenkaketoë (*Cacatua moluccensis*) en groenvleugelara (*Ara chloropterus*) werden echter al ernstige neurologische verschijnselen en sterfte gezien na toediening van lagere doseringen van respectievelijk clomipramine (3 mg/kg LG, PO, 2dd) en imipramine (2 mg/kg LG, PO, 2dd) (Seibert, 2007). Net als bij SSRI's wordt het gecombineerd gebruik van TCA met andere medicatie, zoals monoamine-oxidase-inhibitoren, antipsychotische farmaca, zoals haloperidol en acepromazine, anticholinergische agentia, antidepressiva, schildklierhormoon of schildklierhormoonremmers, barbituraten en anti-epileptica ontraden, omdat dit kan leiden tot ernstige bijwerkingen (Crowell-Davis en Murray, 2006b; Seibert, 2007). Dit geldt overigens niet alleen voor het gelijktijdige gebruik maar ook voor het opeenvolgende gebruik van dergelijke middelen wanneer de "wash-out"-periode onvoldoende lang is. Bij een blauwgele ara (*Ara ararauna*) traden bijvoorbeeld ernstige neurologische verschijnselen op na opeenvolgende toediening van haloperidol (1,7 mg/kg LG, PO, 1dd) en clomipramine (4 mg/kg LG, PO, 2dd) met een interval van 23 dagen (Starkey et al., 2008).

Vergelijkbaar met studies van SSRI's bij vogels is in beperkte mate wetenschappelijk onderzoek gedaan naar de farmacokinetiek, effectiviteit en veiligheid van TCA bij vogels. Een klinische studie naar het

gebruik van amitriptyline in een eenmaaldaagse PO dosering van 2 mg/kg LG gedurende tenminste één maand toonde een vermindering van verenplukken bij acht van de elf gevolgde vogels (Eugenio, 2003). Een controlegroep was echter niet aanwezig om het bewijs te leveren dat de waargenomen effecten ook daadwerkelijk het gevolg waren van de toegediende medicatie. Recentelijk werd ook een onderzoek gepubliceerd waarin plasmaconcentraties van amitriptyline bij gezonde grijze roodstaartpapegaaien en kaketoës gemeten werden. Dit onderzoek liet zien dat na eenmalige PO toediening van 4,5 of 9 mg/kg LG bij vier vogels concentraties bereikt werden die de minimale therapeutische concentratie zoals beschreven bij de mens (60 ng/ml) overschreden. Bij drie vogels die doseringen van 1,5 of 4,5 mg/kg LG toegediend kregen, konden daarentegen geen serumconcentraties gedetecteerd worden en bij drie vogels die een dosis kregen van 1,5 of 9 mg/kg konden serumconcentraties wel gedetecteerd worden maar werd de humane therapeutische spiegel niet behaald. De eliminatie-halfwaardetijd na toediening varieerde eveneens sterk (1,6 tot 91,2 uur). Er blijkt dus een enorme variatie te bestaan in absorptie- en eliminatieconstanten tussen de verschillende species, maar ook tussen individuen van eenzelfde species. Deze variatie leidt ertoe dat dosis en doseringsinterval niet eenvoudig te voorspellen zijn en benadrukt de noodzaak om het doseringsregime voor elk individu afzonderlijk te bepalen aan de hand van de klinische respons en monitoring van de plasmaconcentraties (Visser et al., 2015).

Binnen de TCA wordt clomipramine het meest veelvuldig toegepast bij gedragsproblemen in de diergeneeskunde. Bij papegaaien werden studies uitgevoerd om de effectiviteit bij verenplukkende vogels vast te stellen. Zo werd de effectiviteit van clomipramine bij kaketoës met verenplukken getest in een dubbele blinde studie, waarbij twintig verenplukkende kaketoës "at random" werden ingedeeld in een placebo- of behandelingsgroep. Acht van de elf kaketoës die tweemaal daags PO werden behandeld met 3 mg/kg LG clomipramine, vertoonden na zes weken een duidelijk herstel van het verenkleed. Er werd echter geen significant effect van clomipramine waargenomen op het poetsgedrag bij deze dieren (Seibert et al., 2004). In een niet-placebo gecontroleerde klinische studie werden elf verenplukkende en/of automutilerende vogels van verschillende species PO behandeld met clomipramine in een oplopende dosering (startend met 0,5 mg/kg LG, 1dd en eindigend met 1 mg/kg LG, 2dd). Op basis van een klinische evaluatie werd er na vier weken bij vier van deze vogels een vermindering in verenplukken en automutilatie waargenomen (Ramsey en Grindlinger, 1992). Het gebrek aan effectiviteit bij de andere vogels valt mogelijk toe te schrijven aan de lagere dosering die werd gebruikt dan in de studie van Seibert et al. (2004). Naast bovengenoemde studies werd het gebruik van clomipramine tevens beschreven in een casestudie, waarin een

verenplukkende grijze roodstaartpapegaai PO werd behandeld met een hogere dosis clomipramine (9,5 mg/kg LG, BID). Drie maanden na de start van de behandeling was deze papegaai weer volledig bevederd (Juarbe-Díaz, 2000). Samenvattend lijkt clomipramine effect te hebben bij verenplukkende papegaaien hoewel ook hier verder onderzoek kan bijdragen tot het vaststellen van de benodigde therapeutische spiegels en efficaciteit bij specifieke patiënten.

BENZODIAZEPINES

Benzodiazepines, de zogenaamde “minor tranquilizers”, zijn gamma-amino-boterzuur- (GABA) agonisten. Ze verhogen de bindingsaffiniteit van de GABA-A-receptoren voor GABA. GABA wordt gesynthetiseerd uit glutamaat en is een inhiberende neurotransmitter. Bij de mens worden de ziekte van Parkinson, convulsies, angst en fobieën geassocieerd met een tekort aan GABA (Crowell-Davis en Murray, 2006c).

Omwille van hun anxiolytische en sedatieve effect worden benzodiazepines binnen de psychiatrie vooral ingezet bij de behandeling van angststoornissen. Zowel bij de mens als de hond blijkt diazepam zeer effectief om angsten en fobieën te onderdrukken (Noyes et al., 1984; Herron et al., 2008; Ibáñez en Anzola, 2009). Ook bij vogels is een dergelijk effect denkbaar, maar PK-studies en klinische efficaciteitstudies ontbreken (Martin, 2006; Seibert, 2007). Bovendien is van benzodiazepines bekend dat zij interfereren met het geheugen en bij dieren en mensen tijdelijk geheugenverlies kunnen induceren (Lister, 1985; Thiébot, 1985). Voor vogels waarbij gedragstherapie wordt toegepast, lijken benzodiazepines daarom minder geschikt. Benzodiazepines worden om bovenstaande redenen hoofdzakelijk geadviseerd voor een kortdurende behandeling van angsten, bijvoorbeeld om vogels te laten wennen aan een nekkraag of om acute en ernstige automutilatie te temperen (Seibert, 2007).

Hoewel benzodiazepines in het algemeen als veilig worden beschouwd, kunnen bij zoogdieren bijwerkingen gezien worden, zoals hyperfagie, sedatie, spierrelaxatie, ataxie, paradoxale excitatie en vermindering van het leervermogen (Crowell-Davis en Murray, 2006c). Bij de mens kan langdurige behandeling leiden tot neutropenie, icterus, anemie en verslaving. Om deze redenen wordt veelal geadviseerd om de dosering geleidelijk af te bouwen in plaats van onmiddellijk te stoppen met de behandeling. Vanwege de grote veiligheidsmarge is gelijktijdige toediening met andere psychofarmaca veelal geen probleem. In geval van TCA en SSRI, die beide een vertraagd werkingsmechanisme kennen, kunnen benzodiazepines helpen om de initiële periode van verminderde werkzaamheid te overbruggen (Crowell-Davis en Murray, 2006c). In deze gevallen zijn een zorgvuldige monitoring en opvolging echter essentieel, omdat seda-

tie een belangrijke bijwerking is van alle genoemde geneesmiddelen (Lasher, et al., 1991; Seibert, 2007). Verlaging van de dosering kan dus noodzakelijk zijn om deze bijwerkingen te verminderen. Tevens moet met toediening van benzodiazepines aan obese patiënten of patiënten met lever en/of nierfalen opgepast worden, omdat de uitscheiding bij deze patiënten verminderd kan zijn (Crowell-Davis en Murray, 2006c).

DOPAMINE-ANTAGONISTEN

Dopamine-antagonisten, ook wel antipsychotica of neuroleptica genoemd, blokkeren de werking van dopaminereceptoren, leidend tot een gedaalde emotionele reactiviteit en onverschilligheid tegenover stresserende factoren. Dopamine is een catecholamine dat fungeert als neurotransmitter (en soms als hormoon) op verschillende plaatsen in het lichaam, waaronder de prefrontale cortex, basale ganglia en het limbische systeem. Dopamine speelt een grote rol bij het ervaren van genot, blijdschap en welzijn (Crowell-Davis en Murray, 2006d). Dopaminedepletie kan leiden tot depressie en extrapiramidale bewegingsstoornissen (ziekte van Parkinson), terwijl een overmaat aan dopamine geassocieerd wordt met het ontwikkelen van stereotypieën (Crowell-Davis en Murray, 2006d).

Dopamine-antagonisten worden onderverdeeld in twee klassen, de zogenaamde “high-potency antipsychotica” die weinig sedatief zijn en bij de mens worden ingezet in de behandeling van gedragsstoornissen, zoals compulsieve gedragingen (inclusief stereotypieën), schizofrenie, manie en geweld, en de zogenaamde “low-potency antipsychotica” die een meer sedatief karakter kennen en gebruikt worden als tranquilizers (Crowell-Davis en Murray, 2006d). Haloperidol is een van de meest gebruikte dopamine-antagonisten bij gezelschapsvogels en wordt al langere tijd ingezet voor de behandeling van (compulsief) verenplukken en automutilatie (Martin, 2006). Het behoort tot de groep van butyrofenon-derivaten en daarmee tot de groep van “high potency antipsychotica”. Echter, PK-studies en klinische efficaciteitstudies bij vogels ontbreken momenteel.

Specifieke bijwerkingen van haloperidolgebruik die gerapporteerd zijn bij vogels, zijn depressie, agitatie/excitatie, anorexie en braken (Lennox en VanDerHeyden, 1999; Martin, 2006; Seibert, 2007). Tevens werden extrapiramidale verschijnselen gerapporteerd (Lennox en VanDerHeyden, 1999; Martin, 2006; Seibert, 2007). De meeste van deze bijwerkingen worden gezien in de eerste dagen na de start van de behandeling, met slechts weinig bijwerkingen optredend op lange termijn (Iglauer en Rasim, 1993; Lennox en VanDerHeyden, 1993). Anekdotisch werd sterfte als gevolg van de toediening van haloperidol gerapporteerd bij de hyacinth ara (*Anodorhynchus hyacinthinus*) en de roodbuikara (*Orthopsittaca manilata*), twee soorten die –net als monniksparkieten (*Myio-*

psitta monachus) en kaketoës— gevoeliger blijken voor bijwerkingen (Lennox en VanDerHeyden, 1993).

De resultaten die behaald worden in klinische gevallen van verenplukken na de toediening van haloperidol zijn wisselend. Bij een molukkenkaketoë met ernstig verenplukken en automutilatie werd bij een dosis van 0,2 mg haloperidol/kg LG (PO, 2dd) in eerste instantie een verergering van de klachten gezien. Bij het verlagen van de dosis naar 0,15 mg/kg LG (PO, BID) stopten het verenplukken en de automutilatie binnen de 48 uur (Lennox en VanDerHeyden, 1993). In een andere casestudie werden twee grijze roodstaartpapegaaien met obsessief verenplukken via het drinkwater behandeld met haloperidol (dosering 0,4 mg/kg LG, PO, SID). Bij deze vogels werd pas na tien weken de eerste beperkte verbetering gezien (Iglauer en Rasim 1993). Omwille van deze sterk wisselende resultaten en bijwerkingen geassocieerd met haloperidol wordt haloperidol nog maar zelden gebruikt bij de behandeling van verenplukkende papegaaien.

OPIAATANTAGONISTEN

Opiaatantagonisten zijn psychofarmaca die de werking van endogene opioïden (endorfines, enkefalines en dynorfines) tegengaan. Deze opioïden hebben een werking vergelijkbaar met morfine en komen massaal vrij bij onder andere stress. Endogene opioïden binden aan opioïd-receptoren, wat leidt tot activatie van het dopaminerge systeem en analgesie, die beide een rol kunnen spelen bij het ontwikkelen van verslaving (Crowell-Davis en Murray, 2006e). Opiaatantagonisten gaan deze werking tegen en remmen als zodanig het bekrachtigende, verslavende effect van het zelfbeschadigend gedrag (Crowell-Davis en Murray, 2006e).

Naloxon en naltrexon vormen de meest gebruikte opiaatantagonisten bij de mens en andere zoogdieren en worden onder andere gebruikt bij het onder controle brengen van compulsieve gedragingen, zoals staartjagen (Brown et al., 1987) en automutilatie, zoals psychogene likdermatitis bij de hond (Dodman et al., 1988; White, 1990).

Bekende bijwerkingen van opioïden bij de mens zijn verhoogde angst en gastro-intestinale klachten, zoals krampen, misselijkheid, braken en constipatie (Seibert, 2007). Daarnaast is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van naltrexon bij patiënten met leveraandoeningen (Martin, 2006). Bij vogels worden na het gebruik van naltrexon geen specifieke bijwerkingen gerapporteerd (Turner, 1993). Bij verenplukkende papegaaien werd het gebruik van naltrexon in een dosis van 1,5 mg/kg LG (PO, BID-QID) onderzocht tijdens een niet-placebo gecontroleerde klinische studie met 41 vogels. Bij 34 vogels werd daarbij een positieve respons gezien. Echter, bij 26 van deze vogels werd tijdens de eerste maanden gelijktijdig gebruik

gemaakt van nekkragen, waardoor het effect mogelijk niet geheel was toe te wijten aan naltrexon (hoewel de kragen uiteindelijk wel verwijderd werden met behoud van effect) (Turner, 1993).

ANDERE FARMACA

Verskillende andere farmaca kunnen gebruikt worden om gedragsstoornissen onder controle te krijgen. Hormoontherapie kan aangewezen zijn in geval van gedragsafwijkingen veroorzaakt door hormonale veranderingen, zoals chronisch eieren leggen, masturbatie, (seizoensgebonden) agressie en soms ook verenplukken (Seibert, 2007). In het verleden werd medroxyprogesteron-acetaat gebruikt om overmatig eileggen te stoppen en hormoongerelateerd gedrag onder controle te krijgen. Dit geneesmiddel heeft echter veel en ernstige bijwerkingen, zoals diabetes, leverfalen en sterfte (Lightfoot, 2001). Om die reden raden de auteurs het gebruik van dit middel, zeker gezien het ter beschikking komen van andere, veiligere middelen, af. Humaan chorion gonadotropine (hCG) blijkt op basis van anekdotische informatie matig effectief bij het behandelen van agressie en verenplukken bij vrouwelijke vogels, terwijl bij mannelijke vogels (uitgezonderd de edelpapegaai (*Electus roratus*) nauwelijks effect gezien wordt (Martin, 2006). Ook de synthetische derivaten van gonadotropine releasing hormoon (GnRH), leuprolide-acetaat en deslorelin worden gebruikt om hormoonproductie te onderdrukken (Zantop, 2000). In een studie van Zantop (2000) werd een verbetering van geslachtshormoongerelateerde gedragsproblemen vastgesteld in 73% van de gevallen door behandeling met leuprolide-acetaat, met zelfs 89% voor chronisch eileggende papegaaiachtigen (Zantop, 2000). Voor deslorelin werden in een studie van Forbes (2009) gelijkaardige empirische bevindingen gedaan, variërend van succesvol in 34% van gevallen van masturbatie tot 62% in geval van territoriale agressie. Het inzetten van dergelijke hormoonpreparaten is daardoor zeker te overwegen bij verenplukkende papegaaien, waarbij een hormonale component aan het gedrag aannemelijk blijkt (op basis van bijvoorbeeld het optreden van overmatig seksueel gedrag). Echter, omdat het effect van deze hormoonbehandelingen tijdelijk is, zijn aanpassing van de omgeving en gedragstherapie ook bij dit type patiënten van primordiaal belang. Ook anti-epileptica, zoals carbamazepine, worden bij mensen en dieren incidenteel gebruikt bij de behandeling van gedragsstoornissen. Carbamazepine wordt vooral ingezet als “mood-stabilizer” bij mensen met bipolaire stoornis (Greil, Ludwig-Mayerhofer et al., 1997; Seibert, 2007). Over het gebruik bij vogels is tot op heden niets bekend, maar potentieel zou dit middel ingezet kunnen worden bij vogels met compulsieve gedragingen en angst- of frustratie-gerelateerde agressie of verenplukken. Milde sedatie en anticholinerge

Tabel 2. Startdosis van psychofarmaca te gebruiken bij verenplukkende papegaaiaachtigen (naar: Barron et al., 2005; Van Zeeland en Schoemaker, 2014).

Klasse	Indicatie	Farmaca	Dosering
Tricyclische antidepressiva	Angst Fobie Agressie Depressie	Amitriptyline	1-5 mg/kg, 1-2dd; PO
	Impulsieve en obsessieve dwangstoornissen Verlichting van chronische neuropathische pijn	Doxepine	0,5-1 mg/kg, 2dd; PO
	Behandeling van pruritische aandoeningen	Clomipramine	0,5-1 mg/kg, 1-2dd; PO
Benzodiazepines	Acute, kortdurende behandeling van gedragsproblemen gerelateerd aan: Angst Fobie Agressie Na plaatsen nekdraag	Diazepam	0,5-0,6 mg/kg, 1-3dd, IM
			2,5-4 mg/kg, 3-4dd, PO
Dopamineantagonisten	Impulsieve en obsessieve dwangstoornissen	Haloperidol	0,1-2 mg/kg, 2dd; PO
Opioïd-antagonisten	Compulsief – verslavingsgedrag Stereotype gedrag Analgesie	Naltrexon	1,5 mg/kg, 2-3dd; PO
Selectieve serotonine-heropnameremmers	Angst Fobie	Fluoxetine	0,4-4 mg/kg, 1-2dd, PO
	Agressie Depressie Impulsieve en obsessieve dwangstoornissen	Paroxetine	2-4 mg/kg, 1-2dd, PO

effecten zijn bekende bijwerkingen bij de mens en kunnen mogelijk ook bij vogels optreden (Seibert, 2007). Empirische bevindingen suggereren ook het gebruik van gabapentine, een structuuranalog van de γ -aminoboterzuur-neurotransmitter (GABA), bij neuropathische pijn bij vogels, zoals bijvoorbeeld bij bornavirus-geïnduceerde neuropathische ganglioneuritis (Donely, 2007; Siperstein, 2007; Shaver et al., 2009; Baine et al., 2015). In een PK-studie bij hispaniola-amazone papegaaien (*Amazona ventralis*) werden therapeutische plasmaconcentraties waargenomen na orale toediening van gabapentine aan een dosering van 15 mg/kg LG 3dd. Benodigde doseringen kunnen echter sterk wisselen tussen species en individuen (Shaver et al., 2009), waardoor het voorzichtig titreren van de dosering raadzaam is. Bijwerkingen die gerapporteerd werden bij vogels na overdosering omvatten diarree, ataxie, verminderde alertheid, agitatie en hyperesthesie (Baine et al., 2015). Verschillende narcotische agentia kunnen gebruikt worden voor

pijnbestrijding. Pijn kan bij vogels namelijk leiden tot onrust, angst, agressie en verenplukken. In deze gevallen zouden pijnstillers dus een oplossing kunnen bieden. Tekenen van chronische pijn zijn onder andere anorexie, gewichtsverlies, weinig of juist overmatig poetsen en verenplukken. Kappa-opiaten, zoals butorfanol, zouden effectiever zijn dan mu-agonisten, zoals buprenorfine. Niet-steroidale ontstekingsremmers kunnen ook gebruikt worden (Martin, 2006; Hawkins en Paul-Murphy 2011)

Tenslotte kunnen ook antihistaminica (bijvoorbeeld hydroxyzine en difenhydramine) toegediend worden bij verenplukken geassocieerd met allergische pruritus. Echter, de kennis van het gebruik van geneesmiddelen met een antihistaminerge werking bij verenplukkende papegaaien is zeer beperkt (Krinley, 1993; Van Zeeland en Schoemaker, 2014). Het gebruik van cortisone bij vogels is eerder af te raden omwille van zijn uitgesproken immunosuppressieve werking (Van Zeeland en Schoemaker, 2014).

CONCLUSIE

In de huidige literatuur wordt het potentieel van verschillende psychofarmaca beschreven voor de behandeling van gedragsstoornissen bij vogels. In Tabel 2 wordt een overzicht gegeven van de startdosis van de verschillende psychofarmaca die in de praktijk gebruikt kunnen worden. De meeste studies zijn echter incidentele cases en niet-placebo gecontroleerde klinische studies. De steekproefgrootte is daarbij vaak (te) klein en de groepen zijn vaak heterogeen (verschillende papegaisoorten), waardoor het moeilijk wordt om eenduidige conclusies te trekken. In sommige gevallen wordt daarnaast een aanvullende behandeling toegepast, wat de interpretatie van resultaten verder bemoeilijkt. Meer PK- en placebo-gecontroleerde klinische studies zijn nodig om psychofarmaca op een effectieve en veilige manier te kunnen inzetten. Deze literatuurstudie toont aan dat slechts beperkte PK-gegevens gerapporteerd werden voor paroxetine en amitriptyline. Totdat meer bekend is over de PK, efficaciteit, veiligheid en toxiciteit van andere farmaca, dient voorzichtig omgegaan te worden met het toedienen van psychofarmaca aan vogels.

Belangrijk is te realiseren dat de effectiviteit van psychofarmaca zeer sterk afhankelijk kan zijn van het individu en dat soms meerdere trials nodig zijn om te kunnen vaststellen welk middel het meest effectief is voor de individuele patiënt. De keuze van een specifiek psychofarmaca is daarbij in eerste instantie gebaseerd op de vermoedelijke onderliggende oorzaak van het verenplukken en het werkingsmechanisme van het geneesmiddel (Tabel 2). Bij angst-gerelateerd verenplukken is bijvoorbeeld het gebruik van TCA of SSRI aan te raden, waarbij benzodiazepines eventueel kortdurend in de beginfase van de behandeling gebruikt kunnen worden. Bij papegaaien met verenplukken geassocieerd met een impulsieve en obsessieve-compulsieve stoornis of dwangmatig gedrag kunnen naast TCA en SSRI ook dopamine-antagonisten, zoals haloperidol, helpen in de behandeling, terwijl opiaat-antagonisten vooral zinvol blijken in de vroege stadia van compulsief of verslavingsgedrag (Van Zeeland en Schoemaker, 2014).

Het verdient in alle gevallen de aanbeveling om met een lage dosis te beginnen en deze geleidelijk op te drijven tot klinisch effect of bijwerkingen worden waargenomen. Daarbij dient men zich te realiseren dat de meeste psychofarmaca pas effect hebben na een opbouwfase van ongeveer één maand, met uitzondering van benzodiazepines (één week). Indien na deze periode onvoldoende klinische verbetering maar geen nevenwerkingen worden gezien, kan de dosis geleidelijk verhoogd worden. Als de maximale dosis bereikt is of bijwerkingen optreden zonder dat het probleemgedrag adequaat opgelost is, kan er overgeschakeld worden naar een ander geneesmiddel (van dezelfde of andere klasse), waarbij de medicatie bij voorkeur geleidelijk wordt afgebouwd en een adequate “wash-

out”-periode (tenminste enkele weken) in acht genomen wordt alvorens een nieuw medicijn te starten.

Ongeacht de oorzaak worden psychofarmaca bij voorkeur ingezet als kortdurende interventie en weer afgebouwd als sprake is van een stabiele situatie. Meestal houdt dit in dat een therapie gedurende minimaal twee tot drie maanden wordt voortgezet alvorens af te bouwen om de kans op langetermijnsucces te vergroten. Ook voor het afbouwen in deze situatie is het raadzaam om dit geleidelijk te doen om het risico op het optreden van ontwenningverschijnselen te minimaliseren. Het gradueel verlagen van de dosering dient bij voorkeur te gebeuren over een periode die minimaal even lang is als de duur van de opbouwfase tot er klinisch effect wordt waargenomen.

Echter, voordat men start met het inzetten van psychofarmaca in de therapie van verenplukken of een andersoortig gedragsprobleem, dient altijd een goede afweging gemaakt te worden of het gebruik van psychofarmaca daadwerkelijk noodzakelijk is en worden er bij voorkeur eerst (of op zijn minst simultaan) aanpassingen in de leefomgeving gedaan en/of gestart met gedragstherapie, omdat deze op lange termijn de grootste garantie op succes bieden.

REFERENTIES

- Anderson, I.M. (1998) SSRIs versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: A meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depression and Anxiety* 7, 11-17.
- Baine, K., Jones, M.P., Cox, S., Martin-Jiménez, T. (2015) Pharmacokinetics of compounded intravenous and oral gabapentin in Hispaniolan Amazon parrots (*Amazona ventralis*). *Journal of Avian Medicine and Surgery* 29, 165-173.
- Barron, H., Carpenter, J.W., Hawkins, M.G. (2005). Table of common drugs and approximate doses, psychotropic agents. In: Speer B. L. (editor). *Current Therapy in Avian Medicine and Surgery*. Elsevier Health Sciences, St. Louis, MO, USA, 816-817.
- Berger, M., Gray, J. A., Roth, B. L. (2009). The expanded biology of serotonin. *Annual Review of Medicine* 60, 355-366.
- Briscoe, J. A., Wilson, L., Smith, G. (2001). Non-medical risk factors for feather picking in pet parrots. In: *Proceedings of the Annual Meeting of the Association of Avian Veterinarians*, Orlando, FL, USA, p131.
- Brown, S. A., Crowell-Davis, S., Malcolm, T., Edwards, P. (1987). Naloxone-responsive compulsive tail chasing in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 190, 884-886.
- Burgmann P. M. (1995). Common psittacine dermatologic diseases. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine* 4, 169-183.
- Costa, P., Macchi, E., Tomassone, L., Ricceri, F., Bollo, E., Scaglione, F. E., Tarantola, M., De Marco, M., Prola, L., Bergero, D., Schiavone, A. (2016). Feather picking in pet parrots: sensitive species, risk factor and ethological evidence. *Italian Journal of Animal Science* 15, 473-480.
- Cirulli, F., Berry, A., Alleva, E. (2003). Early disruption of

- the mother-infant relationship: effects on brain plasticity and implications for psychopathology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 24, 73-82.
- Crowell-Davis, S.L., Murray, T. (2006a). Selective serotonin reuptake inhibitors. In: Crowell-Davis S., Murray T. (editors). *Veterinary Psychopharmacology*. Blackwell Publishing, Ames, IA, USA, 80-110.
- Crowell-Davis, S.L., Murray, T. (2006b). Tricyclic antidepressants. In: Crowell-Davis S., Murray T. (editors). *Veterinary Psychopharmacology*. Blackwell Publishing, Ames, IA, USA, 179-206.
- Crowell-Davis, S.L., Murray, T. (2006c). Benzodiazepines. In: Crowell-Davis S., Murray T. (editors). *Veterinary Psychopharmacology*. Blackwell Publishing, Ames, IA, USA, 34-71.
- Crowell-Davis, S.L., Murray, T. (2006d). Antipsychotics. In: Crowell-Davis S., Murray T. (editors). *Veterinary Psychopharmacology*. Blackwell Publishing, Ames, IA, USA, 148-165.
- Crowell-Davis, S.L., Murray, T. (2006e). Opioids and opioid antagonists. In: Crowell-Davis S., Murray T. (editors). *Veterinary Psychopharmacology*. Blackwell Publishing, Ames, IA, USA, 212-223.
- Davis, C.S. (1991). Parrot psychology and behaviour problems. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 21, 1281-1289.
- Dodman, N. H., Shuster, L., White, S. D., Parker, D., Dixon, R. (1988). Use of narcotic antagonists to modify stereotypic self-licking, self-chewing, and scratching behavior in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 193, 815-819.
- Doneley, B. (2007). The use of gabapentin to treat presumed neuralgia in a little corella (*Cacatua sanguinea*). In *Proceedings of Australian Association of Avian Veterinarians Committee Annual Conference*. Melbourne, Australia, p. 169-172.
- Eugenio, C. (2003). Amitriptyline HCl: clinical study for the treatment of feather picking. In: *Proceedings of the Annual Meeting of the Association of Avian Veterinarians*. Pittsburgh, PA, USA, p. 133-135.
- Forbes, N.A. (2009). The use of GnRH implants in the treatment of sexual derived behavioural abnormalities in birds. In: *Proceedings of Conference of the European Association of Avian Veterinarians*. Antwerp, Belgium, p.119-122.
- Friedman, S.G., Edling, T.M., Cheney, C.D., Wilson, L., Greene Linden, P., Lightfoot, T.L. (2006). Concepts in behavior. In: Harrison G.J., Lightfoot T.L. (editors). *Clinical Avian Medicine*, Spix Publishing, Palm Beach, FL, USA, 45-84.
- Garner, M. M., Clubb, S. L., Mitchell, M. A., Brown, L. (2008). Feather-picking psittacines: histopathology and species trends. *Veterinary Pathology Online* 45, 401-408.
- Gaskins, L. A., Bergman, L. (2011). Surveys of avian practitioners and pet owners regarding common behavior problems in psittacine birds. *Journal of Avian Medicine and Surgery* 25, 111-118.
- Greil, W., Ludwig-Mayerhofer, W., Erazo, N., Schöchlin, C., Schmidt, S., Engel, R. R., Czernik, A., Giedke, H., Muller-Oerlinghausen, B., Osterheider, M., Rudolf, G. A. E., Sauer H., Tegeler, J., Wetterling, T. (1997). Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders—a randomised study. *Journal of Affective Disorders* 43, 151-161.
- Gupta, M. A., Gupta, A. K. (2001). The use of antidepressant drugs in dermatology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 15, 512-518.
- Hawkins, M. G., Paul-Murphy, J. (2011). Avian analgesia. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice* 14, 61-80.
- Hiemke, C., Härtter S. (2000). Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacology & Therapeutics* 85, 11-28.
- Herron, M. E., Shofer, F. S., Reisner, I. R. (2008). Retrospective evaluation of the effects of diazepam in dogs with anxiety-related behavior problems. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 233, 1420-1424.
- Ibáñez M., Anzola B. (2009). Use of fluoxetine, diazepam, and behavior modification as therapy for treatment of anxiety-related disorders in dogs. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research* 4, 223-229.
- Iglauer, F., Rasim, R. (1993). Treatment of psychogenic leather picking in psittacine birds with a dopamine antagonist. *Journal of Small Animal Practice* 34, 564-566.
- Johnson, C. A. (1987). Chronic feather picking: A different approach to treatment. In: *Proceedings of the First International Conference on Zoological and Avian Medicine*, Turtle Bay, HA, USA, p.125-144.
- Juarbe-Díaz, S. V. (2000). Animal behavior case of the month. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 216, 1562-1564.
- Kearns, K. (2004). Paroxetine therapy for feather picking and self mutilation in the waldrapp ibis. In: *Proceedings of the American Association of Zoo Veterinarians and American Association of Wildlife Veterinarians, San Diego, CA, USA*, p. 254-255.
- Kinkaid, H. M. Y., Mills, D. S., Nichols, S. G., Meagher, R. K., Mason, G. J. (2013). Feather-damaging behaviour in companion parrots: an initial analysis of potential demographic risk factors. *Avian Biology Research* 6, 289-296.
- Lasher, T. A., Fleishaker, J. C., Steenwyk, R. C., Antal, E. J. (1991). Pharmacokinetic pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluoxetine. *Psychopharmacology* 104, 323-327.
- Lennox, A. M., VanDerHeyden, N. (1993). Haloperidol for use in treatment of psittacine self-mutilation and feather plucking. In: *Proceedings of the Annual Conference of the Association of Avian Veterinarians*. Nashville, TN, USA, 119-120.
- Lennox, A. M., VanDerHeyden, N. (1999). Long-term use of haloperidol in two parrots. In: *Proceedings of the Annual Conference of the Association of Avian Veterinarians*, New Orleans, LA, USA, 133-137.
- Lightfoot, T. (2001). Feather plucking. In: *Proceedings of the Atlantic Coast Veterinary Conference*, Atlantic City, NJ, USA.
- Lister, G. (1985). The amnesic action of benzodiazepines in man. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 9, 87-94.
- Marks, D. M., Park, M. H., Ham, B. J., Han, C., Patkar, A. A., Masand, P. S., Pae, C. U. (2008). Paroxetine: safety and tolerability issues. *Expert Opinion on Drug Safety* 7, 783-794.
- Martin, K. M. (2006). Psittacine behavioral pharmacotherapy. In: Luescher A.U. (editor). *Manual of Parrot Behavior*. First edition, Blackwell publishing, Ames, IO, USA, 267-279.
- Meehan, C.L., Millam, J.R., Mench, J.A. (2003). Foraging opportunity and increased physical complexity both pre-

- vent and reduce psychogenic feather picking by young Amazon parrots. *Applied Animal Behaviour Science* 80, 71-85.
- Mertens, P. A. (1997). Pharmacological treatment of feather picking in pet birds. In: Mills, D.S., Heath, S.E. (editors.). *Proceedings of the 1st International Conference on Veterinary Behavioural Medicine*. Birmingham, United Kingdom, p. 209-213.
- Mills, D.S. (2003). Medical paradigms for the study of problem behaviour: a critical review. *Applied Animal Behaviour Science* 81, 265-277.
- Noyes, R., Anderson, D. J., Clancy, J., Crowe, R. R., Slymen, D. J., Ghoneim, M. M., Hinrichs, J. V. (1984). Diazepam and propranolol in panic disorder and agoraphobia. *Archives of General Psychiatry* 41, 287-292.
- Ramsey, E. C., Grindlinger, H. (1992). Treatment of feather picking with clomipramine. In: *Proceedings of the Annual Conference of the Association of Avian Veterinarians*, New Orleans, LA, USA, p. 379-382.
- Schmid, R., Doherr, M.G., Steiger, A. (2006). The influence of the breeding method on the behaviour of adult African grey parrots (*Psittacus erithacus*). *Applied Animal Behaviour Science* 98, 293-307.
- Seibert, L. M. (2004). Animal behavior case of the month. A cockatiel was examined because of repetitive chewing of the third digit of the right foot. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 224, 1433-1435.
- Seibert, L. M. (2006a). Feather-picking disorder in pet birds. In: Luescher A.U. (editor). *Manual of Parrot Behavior*. First edition, Blackwell publishing, Ames, IA, USA, 255-265.
- Seibert, L. M. (2006b). Antipsychotics. In: Crowell-Davis S.L., Murray T. (editors). *Veterinary Psychopharmacology*. Blackwell Publishing, Ames, IA, USA, 148-165.
- Seibert, L. M. (2007). Pharmacotherapy for behavioral disorders in pet birds. *Journal of Exotic Pet Medicine* 16, 30-37.
- Seibert, L. M., Crowell-Davis, S. L., Wilson, G. H., Ritchie, B. W. (2004). Placebo-controlled clomipramine trial for the treatment of feather picking disorder in cockatoos. *Journal of the American Animal Hospital Association* 40, 261-269.
- Shaver, S.L., Robinson, N.G., Wright, B.D., Kratz, G.E., Johnston, M.S. (2009). A multimodal approach to management of suspected neuropathic pain in a prairie falcon (*Falco mexicanus*). *Journal of Avian Medicine and Surgery* 23, 209-213.
- Siperstein, L.J. (2007). Use of Neurontin (gabapentin) to treat leg twitching/ foot mutilation in a Senegal parrot. In: *Proceedings of the Annual Meeting of the Association of Avian Veterinarians*. Orlando, FL, USA, p81-82.
- Starkey, S. R., Morrissey, J. K., Hickam, H. D., Albright, J. D., Lynch, M. J. (2008). Extrapyramidal side effects in a blue and gold macaw (*Ara ararauna*) treated with haloperidol and clomipramine. *Journal of Avian Medicine and Surgery* 22, 234-239.
- Turner, R. (1993). Trexan (naltrexone hydrochloride) use in feather picking in avian species. In: *Proceedings of the Association of Avian Veterinarians*. Nashville, TN, 116-118.
- Thiébot, M.-H. (1985) Some evidence for amnesic-like effects of benzodiazepines in animals. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 9, 95-100.
- van Harten, J. (1993). Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clinical Pharmacokinetics* 24, 203-220.
- van Zeeland, Y. R., Schoemaker, N. J. (2014). Plumage disorders in psittacine birds-part 1: feather abnormalities. *European Journal of Companion Animal Practice* 24, 34-47.
- van Zeeland, Y. R., Schoemaker, N. J. (2014). Plumage disorders in psittacine birds-part 2: feather damaging behaviour. *European Journal of Companion Animal Practice* 24, 24-36.
- van Zeeland, Y. R. A. (2013). *The feather damaging Grey parrot: An analysis of its behaviour and needs*. PhD dissertation, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands.
- Visser, M., Ragsdale, M. M., Boothe, D. M. (2015). Pharmacokinetics of amitriptyline HCl and its metabolites in healthy African Grey parrots (*Psittacus erithacus*) and Cockatoos (*Cacatua* Species). *Journal of Avian Medicine and Surgery* 29, 275-281.
- White, S. D. (1990). Naltrexone for treatment of acral lick dermatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 196, 1073-1076.
- Wolff, M. C., Leander, J. D. (2002). Selective serotonin reuptake inhibitors decrease impulsive behavior as measured by an adjusting delay procedure in the pigeon. *Neuropsychopharmacology* 27, 421-429.
- Zantop, D. (2000). Using leuprolide acetate to manage common avian reproductive problems. *Exotic DVM* 23, 70.