



Fachinformation

**aus dem Ausschuss für Anästhesie der GV-SOLAS
in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis 4 in der TVT**

Fachinformation zum Einsatz von α -Chloralose bei Versuchen mit Nagetieren und Kaninchen

Stand: März 2016

**Kristianna Becker, Heidelberg
Alessandra Bergadano, Basel
Eva Eberspächer, Wien
Jörg Haberstroh, Freiburg
Julia Henke, Biberach
Martin Sager, Düsseldorf
Daniel Zahner, Giessen
Margarete Arras, Zürich**

Arbeitskreis 4 in der Tierärztlichen Vereinigung für Tierschutz

Haftungsausschluss

Die Benutzung der Veröffentlichungen (Fachinformationen, Stellungnahmen, Hefte, Empfehlungen, u. ä.) der GV-SOLAS und die Umsetzung der darin enthaltenen Informationen erfolgt ausdrücklich auf eigenes Risiko. Die GV-SOLAS und auch die Autoren können für etwaige Unfälle und Schäden jeder Art, die sich durch die Nutzung der Veröffentlichung ergeben (z.B. aufgrund fehlender Sicherheitshinweise), aus keinem Rechtsgrund eine Haftung übernehmen. Haftungsansprüche gegen die GV-SOLAS und die Autoren für Schäden materieller oder ideeller Art, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der Informationen bzw. durch die Nutzung fehlerhafter und/oder unvollständiger Informationen verursacht wurden, sind grundsätzlich ausgeschlossen. Rechts- und Schadenersatzansprüche sind daher ausgeschlossen. Das Werk inklusive aller Inhalte wurde unter größter Sorgfalt erarbeitet. Die GV-SOLAS und die Autoren übernehmen jedoch keine Gewähr für die Aktualität, Korrektheit, Vollständigkeit und Qualität der bereitgestellten Informationen. Druckfehler und Falschinformationen können nicht vollständig ausgeschlossen werden. Die GV-SOLAS und die Autoren übernehmen keine Haftung für die Aktualität, Richtigkeit und Vollständigkeit der Inhalte der Veröffentlichungen, ebenso nicht für Druckfehler. Es kann keine juristische Verantwortung sowie Haftung in irgendeiner Form für fehlerhafte Angaben und daraus entstandenen Folgen von der GV-SOLAS und den Autoren übernommen werden. Für die Inhalte von den in diesen Veröffentlichungen abgedruckten Internetseiten sind ausschließlich die Betreiber der jeweiligen Internetseiten verantwortlich. Die GV-SOLAS und die Autoren haben keinen Einfluss auf Gestaltung und Inhalte fremder Internetseiten. Die GV-SOLAS und die Autoren distanzieren sich daher von allen fremden Inhalten. V.i.S.d.P. der Vorstand der GV-SOLAS.

α -Chloralose; Chloralose

Allgemeine Angaben

Andere Bezeichnungen:

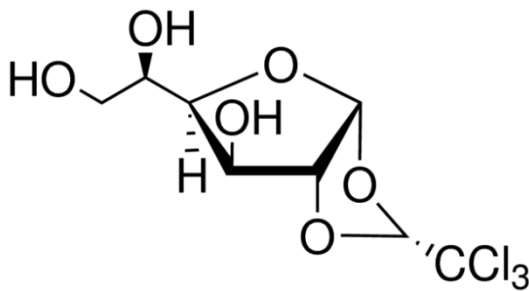
1,2-O-(2,2,2-Trichloroethylidene)- α -D-glucofuranose

Anhydro-D-glucochloral

Chloralose

Summenformel: $C_8H_{11}Cl_3O_6$

EU Klassifizierung: Gesundheitsschädlich (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken, Gesundheitsschädlich beim Einatmen)



Allgemeine Angaben und Strukturformel aus <http://www.vetpharm.uzh.ch/>
und <https://en.wikipedia.org/wiki/Chloralose>

Die folgenden Angaben wurden aus der weitreichenden Literatur (siehe unten stehende Literaturliste) zusammengefasst. Die Erfahrungen der Autoren und persönliche Berichte wurden bei der Stellungnahme berücksichtigt.

- Als „Chloralose“ wird allgemein eine Mischung aus α - und β -Chloralose (α -Isomer, β -Isomer) bezeichnet.
- α -Chloralose ist die anästhetisch wirkende Substanz.
- β -Chloralose wird keine nennenswerte anästhetische Wirkung zugesprochen, jedoch toxische und konvulsive Effekte.
- Nur α -Chloralose kann unter bestimmten Bedingungen für die Anästhesie von Versuchstieren eingesetzt werden.

Geschichtlicher Hintergrund und Einsatz

Die Wirkungen wurden in 1893-97 von Hanriot und anderen Autoren beschrieben.

In der Humanmedizin und in der tierärztlichen Praxis bedeutungslos. In Deutschland derzeit nicht als Tierarzneimittel zugelassen.

Zur Schädlingsbekämpfung als Avizid und Rodentizid verwendet. Da Chloralose bei Kleintieren zu einer starken Erniedrigung der Körpertemperatur führt wird es vor allem in der kalten Jahreszeit (unter 15°C) in Köderform (mit Mehl oder Getreide vermischt) ausgelegt. Aufnahme der vergifteten Tiere durch Hunde und Katzen möglich.

Bisherige Verwendung bei Versuchstieren

α -Chloralose ist seit langem in Verwendung bei Versuchstieren. Eingesetzt vor allem in physiologischen Experimenten insbesondere in Studien der neuronalen Kontrolle von Kreislauf und Atmung. Da viele autonome Reflexe erhalten bleiben verwendet auch für andere langdauernde neurowissenschaftliche Messungen, sowie selten für Magnetresonanz-Imaging.

Praktische Anwendung: Herstellung, Lagerung, Eigenschaften der Injektionslösung, Applikationsroute

- „Chloralderivat“ von Pentose oder Hexose (Chloral = Chloraldehyd)
- Herstellung: Kondensation von Glukose Trockenmasse + Chloral + Schwefelsäure (Heffer 1889) ergibt eine Mischung aus α - und β -Chloralose.
- Nur das alpha-Isomer, d.h. α -Chloralose ist anästhetisch effektiv. Das anästhetische Potential von α -Chloralose ist 25mal höher als das von β -Chloralose.
- Vom beta-Isomer - β -Chloralose – wird angenommen, dass es substantielles toxisches Potential hat und Konvulsionen auslösen kann.
- Metabolismus: Chloral \rightarrow Trichlorethanol
- α -Chloralose ist als weißes, kristallines Pulver erhältlich. Das Pulver ist schlecht in Wasser löslich, in der Regel wird eine 1%ige Injektionslösung hergestellt. Die Injektionslösung muss vor der Anwendung frisch hergestellt werden durch Auflösen in erwärmtem (50-60°C) wässrigem Medium (z.B. isotonische Kochsalzlösung). Zur besseren Löslichkeit werden laut Literatur auch 25% Urethan oder 10% Poly-ethylenglycol zugefügt werden (Green 1979, Fish et al. 2008). Abkühlung vor Injektion, längeres Stehen-lassen der Injektionslösung oder starkes Abkühlen führt zu Präzipitation (Ausfällung).
- Nach IP Injektion von α -Chloralose können inflammatorische Reaktionen auftreten und ein langsamer, von Nebenwirkungen begleiteter Wirkungseintritt kann – abhängig von der Tierart - zu erwarten sein.

- α -Chloralose sollte möglichst IV angewendet werden (Erhardt et al. 2012, Fish et al. 2008).
- Nach IV Injektion von α -Chloralose dauert es bis zum Wirkungseintritt mindestens 15 Minuten. Deshalb wird α -Chloralose besonders bei der Einleitung häufig mit anderen Substanzen kombiniert, z.B. Morphin, Barbiturate, Urethan.
- Mit α -Chloralose kann eine Anästhesie von 8-10 Stunden Dauer induziert werden; auch bei IV Bolus-Injektion sind Langzeitanästhesien über mehrere Stunden möglich.

Charakterisierung des Anästhetikums: Eigenschaften und Nebenwirkungen der Anästhesie

Depression: Sedierung, Allgemeinanästhesie.

Stimulierung: myoklonische Bewegungen, generalisierte klonische Bewegungen

Kein Einfluss auf kardiovaskuläre und respiratorische Reflexe

Übererregbarkeit auf Stimuli (Geräusche, taktile Reize)

Kombination mit anderen Medikamenten zur Verminderung der Übererregbarkeit und Konvulsionen.

Wahrscheinlich nur geringes oder kein analgetisches Potential.

Zusammenfassung und Stellungnahme

Eine nicht näher definierte, als „Chloralose“ bezeichnete Mischung mit unbekannten oder niedrigen Anteilen von α -Chloralose ist nicht zur Anästhesie an Tiere zu verabreichen.

α -Chloralose ist (zum Kenntnisstand der Autoren) nicht als Arzneimittel zugelassen. Fehlende gebrauchsfertige Formulierungen bedingen das Herstellen der Injektionslösungen im Labor und stellen ein erhöhtes Risiko im Einsatz dar. Neben dem Gefährdungspotential für Personal können durch Fehler oder Unachtsamkeit bei der Herstellung der Injektionslösung (z.B. betreffend Konzentration, Lösungsmittel, Löslichkeit insbesondere Ausfällung oder zu hohe Temperatur, Kontaminationen, etc) erhebliche Unsicherheiten für die Anästhesie und Gefährdung des Versuchs/-tieres entstehen.

Aufgrund der Eigenschaften und Effekte von α -Chloralose ist die Substanz nur in Versuchen einzusetzen, in denen alle Alternativen und/oder andere Agentien nicht eingesetzt werden können ohne den Versuch und/oder das Versuchsziel unerreichbar zu machen.

Wenn die Anwendung von α -Chloralose nicht durch Alternativen ersetzt werden kann, ist α -Chloralose nur in *non-recovery* Experimenten einzusetzen (*keine Wiederherstellung der Lebensfunktion*, Tod in Anästhesie ohne Wiederherstellung des Bewusstseins, Akutversuch, terminaler Versuch, Finalversuch). In dem Fall ist die Kombination von α -Chloralose insbesondere bei der Einleitung der Anästhesie mit anderen Substanzen zur Optimierung der angestrebten Wirkungen und Reduktion der ungünstigen Nebenwirkungen und Nachteile angeraten (z.B. schnell wirkende Anästhetika, Analgetika).

Eigenschaften und Wirkungsweise von α -Chloralose bedingen, dass nur IP oder IV Injektionen effektiv sind. Dabei ist die IV Injektion (Bolus, Infusion) zu bevorzugen und IP Injektion möglichst zu vermeiden.

Literatur (ausgewählte Publikationen)

Angenstein F, et al. The current functional state of local neuronal circuits controls the magnitude of a BOLD response to incoming stimuli. *NeuroImage* 2010; 50(4): 1364-1375.

Balis GU, Monroe RR. The pharmacology of chloralose: a review. *Psychopharmacol* 1964; 6: 1-30.

Buck WB. Clinical toxicosis induced by pesticides in livestock. *Vet Med* 1978; 73: 810-819.

Celis Alonso B, et al. On the use of α -chloralose for repeated BOLD fMRI measurements in rats. *Journal of Neuroscience Methods* 2011; 195(2): 236-240.

Chiou RJ, et al. State-dependent amygdala stimulation-induced cardiovascular effects in rats. *The Chinese journal of physiology* 2009; 52(6): 432-440.

Chiu JH, et al. Remote pharmacological preconditioning on median nerve territory increases Hsp32 expression and attenuates ischemia-reperfusion injury in rat heart. *Life Sciences* 2012; 90(17-18): 629-636.

Du C, et al. Differential effects of anesthetics on cocaine's pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in brain. *European Journal of Neuroscience* 2009; 30(8): 1565-1575.

Erhardt W, Henke J, Haberstroh J, Baumgartner C, Tacke S (Hrsg.). Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier mit Exoten, Labortieren, Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen. 2. Auflage, 2012. Schattauer, Stuttgart, Germany

Fish RE, Brown MJ, Danneman PJ, Karas AZ (editors.). Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals. 2nd edition, 2008. Elsevier Academic Press, Amsterdam Boston, USA.

Flecknell P (editor). Laboratory Animal Anaesthesia, 3rd edition, 2009. Elsevier Academic Press, London, UK.

Gerace E, et al. Distribution of chloralose in a fatal intoxication. *Journal of Analytical Toxicology* 2012; 36(6): 452-456.

Green CJ. Animal Anaesthesia. 1979. Laboratory Animals Ltd, London, UK.

Heidrich A, et al. Motion-artifact-free in vivo imaging utilizing narcotized avian embryos in ovo. *Molecular Imaging & Biology* 2011; 13(2): 208-214.

Krautwald K, Angenstein F. Low frequency stimulation of the perforant pathway generates anesthesia-specific variations in neural activity and BOLD responses in the rat dentate gyrus. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2012; 32(2): 291-305.

Kühnert M. Schädigungsbekämpfung. In: Veterinärmedizinische Toxikologie (Kühnert M, ed) Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1991; pp 180-182

Kufahl PR, et al. Cocaine-induced Fos expression is detectable in the frontal cortex and striatum of rats under isoflurane but not alpha-chloralose anesthesia: implications for FMRI. *Journal of Neuroscience Methods* 2009; 181(2): 241-248.

Lees P, Pharm B. Pharmacology and toxicology of alphachloralose: a review. *Vet Rec* 1972; 91: 330-333.

Lei H, et al. Deep thiopental anesthesia alters steady-state glucose homeostasis but not the neurochemical profile of rat cortex. *Journal of Neuroscience Research* 2010; 88(2): 413-419.

Leoni RF, et al. Magnetic resonance imaging quantification of regional cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity to carbon dioxide in normotensive and hypertensive rats. *NeuroImage* 2011; 58(1); 75-81.

Lorgue G, Lechenet J & Rivière A (1996) Alphachloralose. In: Clinical Veterinary Toxicology (Chapman MJ ed) Blackwell Science Ltd, London, pp 38-39

Masamoto K, et al. Intracortical microcirculatory change induced by anesthesia in rat somatosensory cortex. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2010; 662: 57-61.

Matsuura T, et al. Different effects of α -chloralose on spontaneous and evoked GABA release in rat hippocampal CA1 neurons. *Brain Research Bulletin* 2011; 85(3-4): 180-188.

Máximo Cardoso L, et al. Cardiovascular responses to hydrogen peroxide into the nucleus tractus solitarius. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2009; 297(2): R462-R469.

Ogihara CA, e. al. Exercise changes regional vascular control by commissural NTS in spontaneously hypertensive rats. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2010; 299(1): R291-R297.

Piknova B, et al. The role of nitrite in neurovascular coupling. *Brain research* 2011; 1407: 62-68.

Rivadulla C, et al. Vasomotion and neurovascular coupling in the visual thalamus in vivo. *PLoS ONE* 2011; 6(12): e28746.

Segev G, Yas-Natan E, Shlosberg A, Aroch I. Alpha-chloralose poisoning in dogs and cats: A retrospective study of 33 canine and 13 feline confirmed cases. *The Veterinary Journal* 2006; 172: 109-113.

Silverman J, Muir WW 3rd. A review of laboratory animal anesthesia with chloral hydrate and chloralose. *Lab Anim Sci* 1993; 43(3): 210-6.

Sommers MG, et al. Isoflurane anesthesia is a valuable alternative for alpha-chloralose anesthesia in the forepaw stimulation model in rats. *NMR in Biomedicine* 2009; 22(4): 414-418.

Sumiyoshi A, et. al. Neurovascular uncoupling under mild hypoxic hypoxia: an EEG-fMRI study in rats. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2012; 32(10): 1853-1858.

Thomas HM, Simpson D, Prescott LF. The toxic effects of alpha-chloralose. *Human Toxicol* 1988; 7: 285-287.

Tsurugizawa T, et al. Effects of isoflurane and alpha-chloralose anesthesia on BOLD fMRI responses to ingested L-glutamate in rats. *Neuroscience* 2010; 165(1): 244-251.

Williams KA, et al. Comparison of alpha-chloralose, medetomidine and isoflurane anesthesia for functional connectivity mapping in the rat. *Magnetic Resonance Imaging* 2010; 28(7): 995-1003.

Wojciechowski P, et al. Respiratory and cardiovascular effects of biphalin in anaesthetized rats. *European Journal of Pharmacology* 2009; 602(1): 50-53.

Zhu M et al. Body and brain temperature coupling: the critical role of cerebral blood flow. *Journal of Comparative Physiology* 2009; 179(6): 701-710.