

Tierärztliche Vereinigung
für **Tierschutz** e.V.



GV-SOLAS

Gesellschaft für Versuchstierkunde
Society for Laboratory Animal Science

Fachinformation

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

Einsatz von α -Chloralose bei Versuchen mit Nagetieren und Kaninchen

Stand März 2016

verfasst von:

**Kristianna Becker, Alessandra Bergadano,
Eva Eberspächer, Jörg Haberstroh, Julia Henke,
Martin Sager, Daniel Zahner, Margarete Arras**

Arbeitskreis 4 in der Tierärztlichen Vereinigung für Tierschutz

α -Chloralose; Chloralose

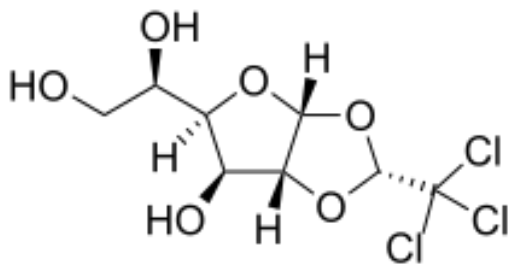
Allgemeine Angaben

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 untenstehende 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 (Hefer 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-Ethylen-glycol zugefügt werden (Green 1979, Fish et al. 2008). Abkühlung vor Injektion, längeres Stehenlassen 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. Morphine, 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 unbekanntem 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 Versuchstieres 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

- Alonso BdC, Makarova T, Hess A. 2011. On the use of α -chloralose for repeated BOLD fMRI measurements in rats. *J Neurosci Methods* 195(2):236-240.
- Angenstein F, Krautwald K, Scheich H. 2010. The current functional state of local neuronal circuits controls the magnitude of a BOLD response to incoming stimuli. *NeuroImage* 50(4):1364-1375.
- Balis GU, Monroe RR. 1964. The pharmacology of chloralose: a review. *Psychopharmacol* 6:1-30.
- Buck WB. 1978. Clinical toxicosis induced by pesticides in livestock. *Vet Med* 73:810-819.
- Cardoso LM, Colombari DS, Menani JV, Toney GM, Chianca DA Jr, Colombari E. 2009. Cardiovascular responses to hydrogen peroxide into the nucleus tractus solitarius. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 297(2):R462-R469.
- Chiou RJ, Kuo CC, Liang KC, Yen CT. 2009. State-dependent amygdala stimulation-induced cardiovascular effects in rats. *Chin J Physiol* 52(6):432-440.
- Chiu JH, Cheng YF, Wang JY, Hsu CF. 2012. Remote pharmacological preconditioning on median nerve territory increases Hsp32 expression and attenuates ischemia-reperfusion injury in rat heart. *Life Sci* 90(17-18):629-636.
- Du C, Tully M, Volkow ND, Schiffer WK, Yu M, Luo Z, Koretsky AP, Benveniste H. 2009. Differential effects of anesthetics on cocaine's pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in brain. *Eur J Neurosci* 30(8):1565-1575.
- Erhardt W, Henke J, Haberstroh J, Baumgartner C, Tacke S (Hrsg.). 2012. Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier mit Exoten, Labortieren, Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen. 2. Auflage. Schattauer, Stuttgart, Germany
- Fish RE, Brown MJ, Danneman PJ, Karas AZ (Hrsg.). 2008. Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals. 2nd edition, Elsevier Academic Press, Amsterdam Boston, USA.
- Flecknell P (Hrsg.). 2009. Laboratory Animal Anaesthesia, 3rd edition, Elsevier Academic Press, London, UK.
- Gerace E, Ciccotelli V, Rapetti P, Salomone A, Vincenti M. 2012. Distribution of chloralose in a fatal intoxication. *J Anal Toxicol* 36(6):452-456.
- Green CJ. 1979. Animal Anaesthesia. Laboratory Animals Ltd, London, UK.
- Heidrich A, Würbach L, Opfermann T, Saluz HP. 2011. Motion-artifact-free in vivo imaging utilizing narcotized avian embryos in ovo. *Mol Imaging Biol* 13(2):208-214.
- Krautwald K, Angenstein F. 2012. Low frequency stimulation of the perforant pathway generates anesthesia-specific variations in neural activity and BOLD responses in the rat dentate gyrus. *J Cereb Blood Flow Metab* 32(2):291-305.
- Kühnert M. 1991. Schadvogelbekämpfung. In: Kühnert M (Hrsg.), Veterinärmedizinische Toxikologie Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, pp 180-182
- Kufahl PR, Pentkowski NS, Heintzelman K, Neisewander JL. 2009. Cocaine-induced Fos expression is detectable in the frontal cortex and striatum of rats under isoflurane but not alpha-chloralose anesthesia: implications for fMRI. *J Neurosci Methods* 181(2):241-248.
- Lees P. 1972. Pharmacology and toxicology of alpha chloralose: a review. *Vet Rec* 91:330-333.
- Lei H, Duarte JM, Mlynarik V, Python A, Gruetter R. 2010. Deep thiopental anesthesia alters steady-state glucose homeostasis but not the neurochemical profile of rat cortex. *J Neurosci Res* 88(2):413-419.

- Leoni RF, Paiva FF, Henning EC, Nascimento GC, Tannús A, de Araujo DB, Silva AC. 2011. Magnetic resonance imaging quantification of regional cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity to carbon dioxide in normotensive and hypertensive rats. *NeuroImage* 58(1):75-81.
- Lorgue G, Lechenet J, Rivière A. 1996. Alpha chloralose. In: Chapman MJ (Hrsg.), *Clinical Veterinary Toxicology*, Blackwell Science Ltd, London, pp 38-39
- Masamoto K, Obata T, Kanno I. 2010. Intracortical microcirculatory change induced by anesthesia in rat somatosensory cortex. *Adv Exp Med Biol* 662:57-61.
- Matsuura T, Iwata S, Shin MC, Wakita M, Ogawa SK, Akaike N. 2011. Different effects of α -chloralose on spontaneous and evoked GABA release in rat hippocampal CA1 neurons. *Brain Res Bull* 85(3-4):180-188.
- Ogihara CA, Schoorlemmer GH, Levada AC, Pithon-Curi TC, Curi R, Lopes OU, Colombari E, Sato MA. 2010. Exercise changes regional vascular control by commissural NTS in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 299(1):R291-R297.
- Piknova B, Kocharyan A, Schechter AN, Silva AC. 2011. The role of nitrite in neurovascular coupling. *Brain Res* 1407:62-68.
- Rivadulla C, de Labra C, Grieve KL, Cudeiro J. 2011. Vasomotion and neurovascular coupling in the visual thalamus in vivo. *PLoS ONE* 6(12):e28746.
- Segev G, Yas-Natan E, Shlosberg A, Aroch I. 2006. Alpha-chloralose poisoning in dogs and cats: A retrospective study of 33 canine and 13 feline confirmed cases. *Vet J* 172:109-113.
- Silverman J, Muir WW 3rd. 1993. A review of laboratory animal anesthesia with chloral hydrate and chloralose. *Lab Anim Sci* 43(3):210-216.
- Sommers MG, van Egmond J, Booij LH, Heerschap A. 2009. Isoflurane anesthesia is a valuable alternative for alpha-chloralose anesthesia in the forepaw stimulation model in rats. *NMR Biomed* 22(4): 414-418.
- Sumiyoshi A, Suzuki H, Shimokawa H, Kawashima R. 2012. Neurovascular uncoupling under mild hypoxic hypoxia: an EEG-fMRI study in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 32(10):1853-1858.
- Thomas HM, Simpson D, Prescott LF. 1988. The toxic effects of alpha-chloralose. *Human Toxicol* 7:285-287.
- Tsurugizawa T, Uematsu A, Uneyama H, Torii K. 2010. Effects of isoflurane and alpha-chloralose anesthesia on BOLD fMRI responses to ingested L-glutamate in rats. *Neuroscience* 165(1):244-251.
- Williams KA, Magnuson M, Majeed W, LaConte SM, Peltier SJ, Hu X, Keilholz SD. 2010. Comparison of alpha-chloralose, medetomidine and isoflurane anesthesia for functional connectivity mapping in the rat. *Magn Reson Imaging* 28(7):995-1003.
- Wojciechowski P, Szereda-Przestaszewska M, Lipkowski AW. 2009. Respiratory and cardiovascular effects of biphalin in anaesthetized rats. *Eur J Pharmacol* 602(1):50-53.
- Zhu M, Ackerman JJ, Yablonskiy DA. 2009. Body and brain temperature coupling: the critical role of cerebral blood flow. *J Comp Physiol B* 179(6):701-710.

Haftungsausschluss

Die Nutzung und Verwendung der Veröffentlichungen (Fachinformationen, Stellungnahmen, Hefte, Empfehlungen, u. ä.) der Gesellschaft für Versuchstierkunde GV-SOLAS und die Umsetzung der darin enthaltenen Informationen und Inhalte erfolgt ausdrücklich auf eigenes Risiko der jeweiligen Nutzer*innen oder Verwender*innen.

Die GV-SOLAS und auch die Autor*innen können für etwaige Unfälle und Schäden jeder Art, die sich durch die Nutzung der Veröffentlichung ergeben, keine Haftung übernehmen.

Die GV-SOLAS übernimmt keine Haftung für Schäden jeglicher Art, die die durch die Nutzung der Webseite und das Herunterladen der Vorlagen entstehen. Ebenfalls haftet die GV-SOLAS nicht für unmittelbare oder mittelbare Folgeschäden, Datenverlust, entgangenen Gewinn, System- oder Produktionsausfälle.

Haftungsansprüche gegen die GV-SOLAS und die Autor*innen 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.

Schadenersatzansprüche sind daher sowohl gegen die Gesellschaft für Versuchstierkunde GV-SOLAS wie auch gegen die Autor*innen ausgeschlossen.

Die Werke inklusive aller Inhalte wurden unter größter wissenschaftlicher Sorgfalt erarbeitet. Gleichwohl übernehmen die GV-SOLAS und die Autor*innen keinerlei Gewähr und keine Haftung für die Aktualität, Korrektheit, Vollständigkeit und Qualität der bereitgestellten Informationen, ebenso nicht für Druckfehler.

Es kann keine juristische Verantwortung sowie Haftung in irgendeiner Form für fehlerhafte Angaben und daraus entstandene Folgen von der GV-SOLAS und den Autor*innen übernommen werden.

Für die Inhalte von den in diesen Veröffentlichungen abgedruckten Internetseiten sind überdies ausschließlich die Betreiber der jeweiligen Internetseiten verantwortlich.

Die GV-SOLAS und die Autor*innen haben keinen Einfluss auf Gestaltung und Inhalte fremder Internetseiten und distanzieren sich daher von allen fremden Inhalten.