



Fachinformation

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

Fachinformation zum Einsatz von Chloralhydrat 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.

Chloralhydrat

Allgemeine Angaben

Andere Bezeichnungen:

Trichloraldehydhydrat

2,2,2-Trichloracetaldehydhydrat

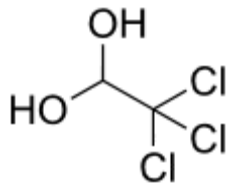
2,2,2-Trichlor-1,1-ethandiol

Summenformel: $C_2H_3Cl_3O_2$

Farblose durchsichtige Kristalle

Gefahr: Giftig oder sehr giftig

Wirkstoffklasse: Hypnotika (Schlafmittel)



Allgemeine Angaben und Strukturformel aus <https://de.wikipedia.org/wiki/Chloralhydrat>
und <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Chloralhydrat>.

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

Geschichtlicher Hintergrund und Einsatz in der Humanmedizin und Veterinärmedizin

Erstmals 1832 von Justus Liebig hergestellt. Anwendung als Arzneimittel im späten 19. Jahrhundert. Fand nach Einführung als Hypnotikum durch Oskar Liebreich in 1869 weite Verbreitung vor allem als Schlafmittel in der Humanmedizin.

Chloralhydrat wurde bei Tieren vor allem zur Anästhesie eingesetzt, insbesondere auch zur Einleitung bei Pferd und Rind. Beispielsweise berichtet Humbert in 1875 über die Anwendung bei Pferden; Ore berichtet in 1872 über die Verwendung zur Anästhesie bei Hunden und bei Tetanuspatienten.

Bei Ratten wurde früher eine Mischung aus Chloralhydrat, Pentobarbital und Magnesiumsulfat eingesetzt; das entsprechende, kommerziell vertriebene Präparat „Equithesin“ ist jedoch seit Jahrzehnten aus dem Handel, ebenso wie das ähnlich zusammengesetzte „Chloropent“.

Heute wird Chloralhydrat in der Humanmedizin wenig eingesetzt. Es ist in Deutschland als „Chloralhydrat Rectiole Klysmen“ als verschreibungspflichtiges Schlaf- und Beruhigungsmittel für den Menschen zugelassen. Zur Behandlung von Schlafstörungen beim Menschen sind „Chloraldurat Weichgelatine kapseln“ (250 mg, 500 mg, PO) und „Nervifene-Lösung“ zum Einnehmen (PO) in einigen Ländern im Handel.

Als Tierarzneimittel ist Chloralhydrat derzeit nicht zugelassen. In der Tiermedizin wurde Chloralhydrat als Präanästhetikum beim Pferd in Kombination mit anderen Substanzen IV verabreicht. Es wurde durch die modernen und effektiveren Narkosemethoden ersetzt und wird kaum noch angewendet (Frey & Löscher 2009).

Bisherige Verwendung bei Versuchstieren

Bei Versuchstieren wird Chloralhydrat zur Anästhesie für bestimmte Untersuchungen eingesetzt, wenn die Wirkungen und Nebenwirkungen alternativer, neuerer Substanzen mit dem Versuchsziel interferieren.

Bei Versuchstieren wird Chloralhydrat sowohl IV als auch IP verabreicht. Bei paravenöser Injektion kommt es zu Gewebenekrosen. Nach intraperitonealer (IP) Injektion kommt es zu lokalen Gewebereaktionen im Abdomen (z.B. Serositis, Steatitis, Fibrose u. ä.) sowie Ileus, wobei das Ausmass der Veränderungen durch die Konzentration der Injektionslösung beeinflusst ist (Vachon et al.

2000, <http://vetmed.duhs.duke.edu/GuidelinesforChloralHydrate.html>, u.a.).

Hohe Dosen von Chloralhydrat können bei wiederholter IP Applikation hepatotoxisch wirken (Yu et al. 2015).

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

- Trockensubstanz
 - Farblose, lichtdurchlässige Kristalle, verdampft bei Luftexposition, wasser- und fettlöslich
 - Bitterer Geschmack
 - Ätzend: Reizung von Haut, Subkutis und Schleimhäuten
- Konzentrationen der Injektionslösung: 7-12%.
- Reduktion in der Leber zu Trichloroessigsäure und Trichloroethanol (aktive Komponente, Wirkung am GABA Rezeptor)
- Ausscheidung über Niere
- Langsamer Übertritt in Bluthirnschranke bedingt verzögerten Wirkungseintritt

Chloralhydrat wird derzeit beim Menschen PO oder rektal angewendet.

Bei Tieren wird Chloralhydrat vorwiegend IV verabreicht, wobei auch die Titration bis zum Effekt praktiziert wird (z.B. Pferd). Die PO Anwendung kann anscheinend vor allem bei Fleisch- und Allesfresser zu Erbrechen führen (Branson 2001).

Bei kleinen Versuchstieren wurde Chloralhydrat auch intraperitoneal (IP) injiziert.

Charakterisierung des Anästhetikums: Eigenschaften und Nebenwirkungen der Anästhesie

Depression des Grosshirns mit Verlust der Erregbarkeit

Hypnose für einige Stunden

Schwache analgetische Eigenschaften

Kardiovaskuläre Depression:

Sub-anästhetische/hypnotische Dosierung:

Wirkung ähnlich der des natürlichen Schlafs

Anästhetische Dosierung: ähnlich wie Barbiturate (Pentobarbital), dosisabhängige Verminderung von Blutdruck und Cardiac Output, „potenziert“ vagale Aktivität (fraglicher Crossover mit $\alpha 2$ -Medikamenten)

Depression des Atemzentrums:

Sub-anästhetische/hypnotische Dosierung: Wirkung ähnlich der des natürlichen Schlafs.

Anästhetische Dosierung: ähnlich wie Barbiturate (Pentobarbital), dosisabhängige

Verminderung des Minutenvolumens, Erhöhung von PaCO_2 .

Zusammenfassung

Chloralhydrat ist ein Hypnotikum (Schlafmittel) mit keiner (oder eventuell schwacher) analgetischen Wirkung.

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, Kontaminationen, etc) Unsicherheiten für die Anästhesie und eventuell Gefährdung des Versuchs/-tieres entstehen.

Die therapeutische Breite ist gering, d.h. die Dosierung um tiefe Anästhesie zu erzielen ist relativ nahe an der letalen Dosis. Als Monoanästhetikum eignet es sich nur, wenn eine mittellang dauernde Hypnose und Immobilisierung angestrebt wird und andere Methoden versuchsbedingt ausgeschlossen sind.

Für chirurgische und andere schmerzhaft Eingriffe ist es mit einer analgetisch wirkenden Substanz zu kombinieren, insbesondere, wenn es sich um einen Versuch mit Wiedererwachen aus der Anästhesie handelt (*recovery*, Erwachen nach Anästhesie/Eingriff, Erlangen des Bewusstseins nach Anästhesie, chronischer Versuch).

Bekannte Hauptkritikpunkte an Chloralhydrat sind die bei nicht strikt intravenöser Injektion (IV) zu erwartenden Gewebnekrosen sowie Ileus und lokale Entzündungsreaktionen nach intraperitonealer Injektion (IP). Diese Komplikationen sind vermutlich der bekannten gewebe-reizenden Wirkung von Chloralhydrat zuzuschreiben. Da Chloralhydrat als Schlaf- und Beruhigungsmittel für die perorale oder rektale Verabreichung für den Menschen zugelassen ist, sind diese Komplikationen wahrscheinlich primär im Zusammenhang mit der Applikationsart zu sehen. Deshalb sollte Chloralhydrat bei Versuchstieren nur intravenös verabreicht werden. Dafür muss gewährleistet sein, dass die methodischen Voraussetzungen für die sichere intravenöse Verabreichung (Beherrschen der Applikationstechnik, gegebenenfalls venöse Linie/Katheter etc.) gegeben sind.

Grundsätzlich sollte Chloralhydrat nur bei Versuchen zum Einsatz kommen, bei denen andere, neuere Substanzen ausgeschlossen sind oder bei denen nach sorgfältiger und gewissenhafter Abwägung alle Alternativen als weniger geeignet angesehen werden.

Literatur

Branson KR. Injectable anesthetics. In: Adams HR, editor. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 8th edition, 2001. Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA.

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

Field KJ, White WJ, Lang M. Anaesthetic effects of chloral hydrate, pentobarbitone and urethane in adult male rats. *Lab Anim* 1993; 27: 258-269

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.

Frey HH, Löscher W. *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*. 3. Auflage 2009. Enke Verlag.

Petrault M, Ouk T,; Lachaud C, Bastide M, Berezowski V, Petrault O, Bordet R. Evidence for the use of isoflurane as a replacement for chloral hydrate anesthesia in experimental stroke: an ethical issue. *Biomed Res Int* 2014;802539.

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

Vachon P, Faubert S, Blais D, Comtois A, Bienvenu JG. A pathophysiological study of abdominal organs following intraperitoneal injections of chloral hydrate in rats: comparison between two anaesthesia protocols. *Lab Anim*. 2000; 34(1): 84-90.

Yu J, Sun X, Sang G. Effects of repeated high dosage of chloral hydrate and pentobarbital sodium anesthesia on hepatocellular system in rats. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(7): 10568-76.