



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap
Intuitionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Alfakloralos - Ett gift eller bekämpningsmedel?

Sandra Dahlström

*Uppsala
2017*

Alfakloralos- Ett gift eller bekämpningsmedel?

Alpha Chloralose – A poison or a rodenticide?

Sandra Dahlström

Handledare: *Eva Tydén, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Examinator: *Eva Tydén, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: *Självständigt arbete i veterinärmedicin*

Kurskod: EX0700

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2017

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2017:10

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: *alfakloralos, hund, hundar, bekämpningsmedel, förgiftning*

Keywords: *alpha chloralose, dog, canine, dogs, rodenticide, poison*

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning.....	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt	3
Bakgrund om alfakloralos.....	3
<i>Användningsområden</i>	3
<i>Verkningsmekanism</i>	4
<i>Metabolism</i>	4
Toxicitet	4
<i>Bekämpningsmedel</i>	4
<i>Anestesimedel</i>	5
Symptom och kliniska effekter	6
Behandling.....	6
Förgiftningsfall.....	7
<i>Hundar</i>	7
<i>Katter</i>	8
<i>Människor</i>	8
Diskussion	9
Litteraturförteckning	11

SAMMANFATTNING

Alfakloralos har i dagsläget två olika användningsområden, som bekämpningsmedel och som anestesimedel. I Sverige används det som bekämpningsmedel mot möss, medan det internationellt även används mot råttor, fåglar och mullvadar. Det andra användningsområdet är som anestesimedel på försöksdjur. Alfakloralos bildas vid en kondensationsreaktion mellan kloraldehyd och glukos och påverkar neuron i den retikulära formationen i hjärnan, som styr medvetandet. Verkningsmekanism är inte helt klarlagd, men hos möss verkar substansen genom att orsaka hypotermi och de dör i ett medvetslöst tillstånd. Alfakloralosförgiftningar förekommer bland våra husdjur och låga doser tros ge en excitation medan högre doser orsakar CNS-depression. Det finns skilda meningar huruvida alfakloralos metaboliseras eller inte. Vissa studier påvisar att det är metaboliten trikloretanol som orsakar CNS-depression samtidigt som andra studier kan detektera modersubstansen alfakloralos, men ingen metabolit. Den här litteraturstudien har som inriktning att belysa användningsområden, metabolismen, toxiciteten, symptom och vilka behandlingsalternativ som finns vid alfakloralosförgiftning. Dessutom granskas de symptom och behandlingsstrategier som förekommit vid ett flertal förgiftningsfall.

Det finns flera olika uppfattningar om vad som egentligen är en toxisk dos av alfakloralos. För hundar pekar vissa studier på att LD₅₀ (den dos när hälften av de exponerade dör) är 100-600 mg/kg kroppsvikt, medan en annan studie visar att den lägsta dödliga dosen är 600-1000 mg/kg och en tredje källa definierar 600-1000mg/kg som LD₅₀. Katter har däremot en betydligt lägre tröskel, redan 100 mg/kg beräknas vara den lägsta dödliga dosen enligt vissa artiklar medan andra definierar 100 mg/kg som LD₅₀. Substansen ger framförallt neurologiska symptom, såsom ataxi, kramper, koma, hypotermi och hyperestesi. Dessutom har den en mindre påverkan på andningsorganen, som ofta resulterar i ytlig andning. Doseringsrekommendationer som anestesimedel är 40-100 mg/kg kroppsvikt för hund och katt, vilket överlappar det som beskrivs vara en toxisk dos enligt vissa källor.

I dagsläget utgör alfakloralos inte ett påtagligt stort hot för våra husdjur, men det har förekommit ett flertal förgiftningsfall på djur liksom på människor. Vid förgiftningsfall på djur handlar det vanligtvis om oförsiktig hantering av preparatet vid användning. Det talas även om risken för sekundärförgiftning, men det anses inte vara en fara eftersom så pass låga doser av alfakloralos inte rimligen bör ge upphov till allvarliga konsekvenser. Vid förgiftningsfall hos människor påträffas substansen ofta vid självmord. En dödlig utgång tros bero på komplikationer från det komatösa tillståndet snarare än själva toxiciteten hos substansen.

Det mest centrala problemet vid alfakloralosförgiftning är att det saknas antidot, vilket försvårar behandlingsprocessen avsevärt. Behandlingsstrategin går främst ut på att behandla understödande och upprätthålla vitala funktioner hos patienten. Prognosen vid förgiftning är relativt god förutsatt att djuret får vård i ett tidigt skede. Avslutningsvis kan det med säkerhet sägas att förgiftning av substansen kan ha en dödlig utgång, framförallt vid vård i ett sent förgiftningsskede.

SUMMARY

Alpha chloralose has two different possible uses, one is as a rodenticide and the other one is as an anesthetic drug. The substance is used worldwide as a rodenticide against rats, mice, birds and moles, but in Sweden it is mainly used for killing mice. During the early 20th century the anesthetic drug was used on all animals, including companion animals, but today it has a limited field of application on laboratory animals.

Alpha chloralose is formed by a condensation reaction between chloral moiety and sugar. The substance is described to effect neurons in the reticular formation of the brain, which controls consciousness. The mechanism of action is not fully unraveled, but in mice the substance causes hypothermia and death during an unconscious state. Alpha chloralose poisoning occur among our pets and low doses are believed to provide an excitation while higher doses cause CNS depression. There are different views of whether alpha chloralose is metabolized or not. Some studies indicate that it is the metabolite trichloroethanol that cause CNS depression, while other studies only can detect alpha chloralose, but not the metabolite. This literature study focus on the possible uses, metabolism, toxicity, symptoms and available treatment regarding alpha chloralose poisoning. Moreover focusing on common symptoms and treatments in cases of poisoning.

There are several different opinions about the toxic dose of alpha chloralose. For dogs, some studies indicate that the LD₅₀ (the dose when half of the exposed die) is 100-600 mg/kg body weight, while another study shows that the minimum lethal dose is 600-1000 mg/kg and a third source defines LD₅₀ as 600-1000 mg/kg. Cats on the other hand are more susceptible and 100 mg/kg is estimated to be the minimum lethal dose while others defines it as the LD₅₀. The substance primarily gives neurological symptoms, such as ataxia, seizures, coma, hypothermia and hyperaesthesia. In addition, it has a lower impact on the respiratory system, which often results in shallow breathing. Dosage recommendations of anesthetic is 40-100 mg/kg body weight for dogs and cats, which overlaps with what is described as a toxic dose according to some of the sources.

In the current situation alpha chloralose is not a significantly threat against companion animals, but there are cases of poisoning in animals as well as humans. Poisoning in animals is often caused by careless handling of the compound. The risk of secondary poisoning is also mentioned, but it is not considered to be a threat due to the small dose of exposure. In human poisoning is often associated with suicide.

The central problem regarding the treatment of alpha chloralose poisoning is the lack of antidote, which makes it a lot more complicated. The strategy is primarily to give supportive therapy and maintain the vital functions. The prognosis of poisoning is relatively good if the patient receives care in an early stage. In conclusion, one can say with certainty that the substance can be fatal, especially if the patient is treated at a late stage of toxicity.

INLEDNING

Förgiftningar av alla de slag förekommer hos våra husdjur. Dessa kan ha svåra konsekvenser och orsakas bland annat av läkemedel, kemiska substanser, växter och bekämpningsmedel. År 2013 godkändes ett nytt preparat på den svenska marknaden, alfakloralos. Det är ett bekämpningsmedel som används mot möss i Sverige, medan den internationella användningen även är mot råttor, fåglar och mullvadar. Bekämpningsmedlet tillhör klass tre vilket innebär att det är fritt för allmänheten att bruka preparatet. Kemikalieinspektionen poängterar vikten av att endast bruka preparatet inomhus och att förvaring skall ske utom räckhåll för barn och husdjur (Kemikalieinspektionen, 2016; Kintz *et al.*, 1996). Substansen verkar till skillnad från Warfarin, inte på blodets förmåga att koagulera, utan har istället en CNS-deprimerande effekt. I en artikel om alfakloralosförgiftningar poängteras även att i princip alla förgiftningsfall som skett, orsakats av felaktig hantering vid användning av produkten (Norrvik *et al.*, 2016). Enligt uppgifter från "Veterinary Poisons Information Service" finns det rapporter om ett tjugotal oavsiktliga intag hos våra husdjur mellan åren 1992 och 2000 (Campbell & Chapman, 2000). Det mest centrala problemet är att substansen saknar motgift (Norrvik *et al.*, 2016). Vilket framtida hot utgör egentligen alfakloralos för våra husdjur?

Den här litteraturstudien har som inriktning att belysa användningsområden, metabolismen toxiciteten, symptom och vilka behandlingsalternativ som finns för alfakloralos. Dessutom granskas de symptom och behandlingsstrategier som förekommit vid ett flertal förgiftningsfall. De behandlingsalternativ vi har idag är mestadels understödande, men som tur är prognosen för alfakloralosförgiftning relativt god (Segev *et al.*, 2006).

MATERIAL OCH METODER

Vid litteratursökande till studien användes databaserna Web Of Science och Google Scholar. Exempelvis har sökorden (alpha chloralose), AND (poison), (alpha chloralose) AND (dog or dogs or canine) använts. Ett flertal av de vetenskapliga artiklarnas referenslistor har använts för den här litteraturstudien.

En sökning på Web Of Science, med sökorden (alpha chloralose) som titel gav 209 träffar.

LITTERATURÖVERSIKT

Bakgrund om alfakloralos

Användningsområden

Alfakloralos bildas vid en kondensationsreaktion mellan kloraldehyd och glukos (Jacobsson, 2009). Substansen beskrevs första gången år 1888 och några år därpå lanserades substansen som anestesimedel och sömnmedel. Användning som anestesimedel på människor var kortvarig, emedan det blev känt att substansen kunde orsaka en ökad reflexaktivitet, trots det används den idag som anestesimedel på försöksdjur (Jacobsson, 2009; Wayland J. Hayes, 1982). Substansen har ytterligare ett användningsområde som bekämpningsmedel. År 2013

godkändes alfakloralos i Sverige som musgift, medan den internationellt även används mot råttor, mullvadar och fåglar (Kemikalieinspektionen, 2016; Kintz *et al.*, 1996).

Verkningsmekanism

Alfakloralos slår mot den retikulära formationen i hjärnan som styr medvetandet (Malmquist, 2017; Campbell & Chapman, 2000). I dagsläget är inte verkningsmekanismen för alfakloralos klarlagd. En del litteratur beskriver dess metabolit, trikloretanol, som orsaken till CNS-depression (Wayland J. Hayes, 1982). Substansen kan även påverka spinala nerver. Alfakloralos användningsområde som musgift har en snabb effekt och redan efter några minuter blir mössen medvetslösa, får hypotermi, sänkt metabolism och andning. Litteraturen beskriver att mössen dör på grund av hypotermi i ett medvetslöst tillstånd. Författarna poängterar att det är mössens höga metabolism och deras lilla kroppsstorlek som gör preparatet såpass effektivt (Norrvik *et al.*, 2016).

Metabolism

Det finns motsättningar huruvida alfakloralos metaboliseras eller inte. Det finns litteratur som beskriver att alfakloralos hydrolyseras till kloraldehyd. Därefter sker en oxidation till triklorättiksyra eller reduktion till trikloretanol och författaren menar att trikloretanol är själva orsaken till CNS-depression. Slutligen konjugerar glukuronsyra trikloretanol i levern och bildar en inaktiv syra som utsöndras via urin (Wayland J. Hayes, 1982). Dock visar nyare undersökningar att trikloretanol varken kan detekteras i urin eller blod från människor som utsatts för alfakloralos samtidigt som själva ursprungssubstansen alfakloralos kan påvisas i bägge proverna (Kintz *et al.*, 1996; Thomas *et al.*, 1988).

Toxicitet

Toxiciteten hos alfakloralos handlar om de toxiska effekterna som våra sällskapsdjur drabbas av. Substansen påverkar neuron i den ascenderande retikulära formationen, det vill säga nervbanor som sänder upp information till hjärnan (Campbell & Chapman, 2000). Graden av medvetande är direkt kopplat till aktiviteten i hjärnan. I hjärnstammen finns ett område som kallas retikulära aktiveringssystemet (RAS) som styr aktivitetsnivån. Skador i RAS beskrivs orsaka koma (Malmquist, 2017). Intag av låga doser alfakloralos ger ökad motorisk aktivitet, även kallat excitation, till skillnad från höga doser som istället ger CNS-depression (Campbell & Chapman, 2000).

Bekämpningsmedel

Rapporter om den toxiska dosen av alfakloralos skiljer sig åt. Campbell & Chapman (2000) beskriver att LD₅₀ (den dos när hälften av de exponerade dör) är 100-600 mg/kg kroppsvikt för hund, medan en annan studie visar att den lägsta dödliga dosen är 600-1000 mg/kg. En tredje part hävdar att LD₅₀ är 600-1000 mg/kg. Katter däremot har en betydligt lägre tröskel, redan 100 mg/kg beräknas vara den lägsta dödliga dosen medan andra definierar det som LD₅₀ (Segev *et al.*, 2006; Wayland J. Hayes, 1982; Lees, 1972). Katter har som känt mindre mängd

glukauronsyra och skribenten poängterar att det påverkar deras möjlighet att konjugera trikloretanol. Därtill beskrivs den stora kroppsytan i förhållande till kroppsvolym jämfört med hundar bidra till en ökad känslighet (Dyke & Maddison, 2002).

Vid experimentella studier har det visats att katter inte konsumerar alfakloralos lagt i beten, samtidigt som hundar kan konsumera beten som har en dos på 4 g/kg utan dödlig utgång (Lees, 1972). Uppskattningsvis tros unga djur vara mer benägna att drabbas av alfakloralosförgiftning, eftersom de har ett stort behov av att utforska sin omgivning och är mindre kräsna när det gäller föda. Den här teorin bekräftas även i andra studier relaterade till förgiftningar (Segev *et al.*, 2006; Robertson *et al.*, 1992). Dock kvarstår risken för sekundärförgiftning hos katter vid förtäring av förgiftade skadedjur, men eftersom en sekundärförgiftning skulle innebära så pass små doser av alfakloralos bör det rimligen inte orsaka allvarliga effekter (Norrvik *et al.*, 2016).

Toxiciteten hos människor är också studerad vid olika förgiftningsfall. Den toxiska dosen beräknas vara totalt 1 g hos vuxna och 20 mg/kg hos nyfödda. En dödlig utgång anses bero på komplikationer från komatillståndet snarare än själva toxiciteten hos substansen (Thomas *et al.*, 1988).

Anestesimedel

Silverman & Muir (1993) har försökt kartlägga alfakloralos egentliga anestetiska och analgetiska verkan då kontrollstudier för det saknas. För hund och katt uppmättes anestesieffekten vara mellan fem och tio timmar, samt att möjlighet till ventilering måste finnas. Svensk veterinärtidning diskuterar användning av alfakloralos som injektionsanestesi och har följande rekommendationer: det är framförallt viktigt att kombinera substansen med andra anestetika eller sedativa medel och att den endast ges intravenöst på grund av risken för vävnadsreaktioner vid andra injektionssätt (Jacobsson, 2009). Forskarna har funnit att vid exempelvis en intraperitoneal injektion uppstår en inflammatorisk reaktion hos marsvin, råttor och kalvar (Silverman & Muir, 1993). Jacobsson (2009) betonar även svårigheterna att bedöma narkosdjupet med anledning av ökad reflexaktivitet och konvulsioner. Beroende på vilken kirurgi som utförs varierar den analgetiska effekten (Silverman & Muir, 1993). En annan studie understryker den etiska aspekten - att preparatet är förbjudet att använda på människor, men ändå används inom försöksdjursmedicin. Författarna diskuterar den kontroversiella frågan om alfakloralos endast ger paralytiskt tillsammans med en låg sedering eller om det bör klassificeras som ett säkert anestesimedel (Holzgreffe *et al.*, 1987). Sammanfattningsvis finns det flertalet negativa aspekter med att använda alfakloralos som anestesimedel, medan den enda fördelen är att det ger en hemodynamisk stabilitet under en lång tid, det vill säga att blodtryck, puls och cardiac output är stabilt (Jacobsson, 2009).

Anestesidosen beräknas ligga mellan 40-100 mg/kg hos både katter och hundar. Det poängteras att hundar har ett brett terapeutiskt fönster medan katters inte alls är utrett (Segev *et al.*, 2006; Holzgreffe *et al.*, 1987; Lees, 1972). Hundar kan överleva doser upp till 610 mg/kg kroppsvikt, men vid givor över 660 mg/kg är det fatalt. Katter är däremot betydligt känsligare som nämnt

ovan, doser upp till 65 mg/kg kroppsvikt har inte gett symptom, medan dosering över 140 mg/kg har dödlig utgång (Wayland J. Hayes, 1982).

Symptom och kliniska effekter

I boken ” Handbook of poisoning in dogs and cats” beskriver Campbell & Chapman (2000) kortfattat vilka symptom som uppstår i olika skeden av förgiftningen. Inledningsvis ses ofta hyperaktivitet och ataxi, andra vanliga symptom som kan förekomma är svaghet och trötthet liksom salivering. Vid högre intag av substansen ses allt allvarligare typiska tecken – koma, kramper, ytlig andning och hypotermi. Det har visats att djuren svarar sämre på smärtstimuli, men däremot reagerar kraftigt på beröring, ljud eller elektrisk stimulering. En del litteratur beskriver till och med blindhet hos hundarna (Campbell & Chapman, 2000).

En retrospektiv studie utförd av Segev *et al.* (2006) undersöker symptom hos både hundar och katter, samt kartlägger en del artskillnader. Symptom som förekommer är bland annat konvulsioner, hyperestesi, hypotermi, koma, medvetlöshet och muskeltremor. Hos katter beskrivs 90,9% fått hypotermi, tvärtom för hundar där 21 % var hypertermiska. Utöver det sågs koma oftare hos katter till skillnad från hundar som istället led av ataxi och salivering. Katter är som nämnt ovan känsligare än hundar och artskillnaderna misstänkts bero på artspecifikt LD₅₀ och skillnader i exponering. Dessutom har katter större kroppsyta i förhållande till kroppsvikt som antas bidra till risken för hypotermi. Hypertermin hos hundar förmodas istället beror på muskeltremor och kramper. Av dessa anledningar betonar skribenten att varken hypertermi eller hypotermi bör klassificeras som något patognomont vid alfakloralosförgiftning (Segev *et al.*, 2006). En del vanliga symptom bekräftas även i Hamoundas *et al.* (2000) studie på människor, där så många som 80,8% hamnade koma och fick muskelryckningar. Författarna understryker det faktum att människor som utsatts för alfakloralos till skillnad från djur troligtvis uppsöker vård i tidigare förgiftningsskede vilket kan ligga till grund för artskillnader och därmed större variationer (Segev *et al.*, 2006).

Sammanfattningsvis påverkar alfakloralos i största grad centrala nervsystemet, mindre påverkan på andningsorgan, men även andra ovanligare symptombilder kan förekomma (Segev *et al.*, 2006; Lees, 1972; Arfors *et al.*, 1971).

Behandling

Den främsta problematiken vid behandling av alfakloralosförgiftning utgörs givetvis av det faktum att det saknas antidot. Behandlingsprocessen innebär framförallt understödande behandling. Det finns en del rekommendationer, exempelvis att emetika bör ges till djur som intagit substansen inom två timmar och för att stoppa konvulsionerna bör kramplösande ges. Dessutom är det viktigt att återställa kroppstemperaturen hos djur med hypotermi, det kan göras med hjälp av värmefiltar, värmedynor och uppvärmt dropp (Norrvik *et al.*, 2016; Campbell & Chapman, 2000).

Vid svår CNS-depression föreslås användning av analeptika, som är centralnervösstimulerande (Wayland J. Hayes, 1982). Krampade djur ges vanligen kramplösande mediciner, men i svåra fall av kramper har hundar tvingats sövas med anestesimedel för att få bukt på problemen (Segev *et al.*, 2006).

Kinetikaspekten är också viktig att ta hänsyn till. Eftersom förgiftningen i ett tidigt skede orsakar kramper behandlas dessa ofta med antiepileptiska preparat, som sedan när förgiftningssymptomen övergått till CNS-depression kan fördröja återhämtningen på grund av lång halveringstid. Mortaliteten i en studie låg på 6,5 % och tiden för vård var kort (1 – 3 dygn). Emellertid kan siffror gällande mortaliteten från den här studien vara underskattad, eftersom döda djur ej deltog (Segev *et al.*, 2006). Prognosen för djur som drabbats av alfakloralosförgiftning är relativt bra, förutsatt att djuret får vård i ett tidigt skede. Den mest kritiska dödsorsaken rapporteras vara andningsdepressionen (Wayland J. Hayes, 1982).

Förgiftningsfall

Hundar

I ”Veterinary Poisons Information Service” beskrivs följande två fall av hundar som råkat ut för alfakloralosförgiftning. Det första fallet var en blandrasvalp som råkade få i sig 73mg/kg och fick symptom såsom svaghet, hyperestesi och tremor. Fall nummer två handlar om en Jack Russel Terrier som fick kramper inom 30 min efter intagen dos på 208 mg/kg. Efter behandling med kramplösande medicin och anestesi var hunden återställd inom 24 h (Campbell & Chapman, 2000).

I Svensk Veterinärtidning finns tre beskrivna fall av alfakloralosförgiftningar på hund från år 2015. Det första fallet skedde i Dalarna, då en fyraårig blandrashund inkom till kliniken med kraftigt påverkat allmäntillstånd. Hunden hade ätit upp flera påsar bekämpningsmedel innehållande alfakloralos. Vid ankomst var patienten medvetslös, hade bradykardi och hypotermi. Kroppstemperaturen var nere på 34,1 grader och på grund av det kritiska läget lades hunden i kuvös med värmedyna och fick uppvärmt dropp. Intubering tillsammans med syrgas var nödvändigt. Blodprovstagning visade inga avvikelser och hunden sattes under ständig övervakning. Inom två dagar förbättrades tillståndet och tredje dagen var den helt återställd (Norrvik *et al.*, 2016).

Följande fall av alfakloralosförgiftning slutade inte lika lyckligt. En sexårig labrador retriever hade krampat i flera timmar efter att ha fått i sig alfakloralos. Även den här hunden var medvetslös, hade bradykardi och hypotermi vid ankomst till djursjukhuset. Kramperna och hypotermi behandlades med gott resultat, men medvetlösheten kvarblev. Ett antal timmar efter anländandet kräktes hunden och fick ner maginnehållet i lungorna, vilket resulterade i att syresättningen försämrades och på grund av en oviss prognos samt fortsatt intensivvård togs beslutet att avliva hunden (Norrvik *et al.*, 2016).

Under hösten 2015 drabbades en strävårig tax av alfakloralosförgiftning. Väl på kliniken hade hunden tremor och kramper, var okontaktbar men reagerade fortfarande på stimuli. Den hade något låg kroppstemperatur som behandlades och likväl som kramperna. Patienten behandlades med läkemedel laktulos, Carbomix och Primperan i hopp om att minska upptaget av substansen. Några timmar senare förbättrades tillståndet och hunden var helt återställd dagen därpå (Norrvik *et al.*, 2016).

Katter

En femårig sällskapskatt genomgick obduktion efter att ha haft akuta neurologiska symptom som var svårförklarliga. Katten hade kliniska symptom såsom ataxi, depression, muskelryckningar samt kramper. Symptomen uppkom på morgon när katten kom in efter att ha varit ute under natten. Det sattes ögonblickligen in behandling trots det hamnade katten i koma efter 24 h och fick även opistotonus och på grund av allvarliga symptom beslutades det att avliva katten. Trots de kliniska symptomen och patologiska förändringar bland annat hjärn- och lungödem saknades fortfarande en korrekt diagnos. Ett urinprov togs som sista utväg för att försöka lösa fallet, resultatet visade positivt för alfakloralos och slutligen kunde en diagnos ställas (Grau-Roma *et al.*, 2016).

Människor

En artonårig man hittades död i sitt hem efter intag av alfakloralos. Alldeles intill kroppen hittades flera påsar med 100 % alfakloralos och även vomering påträffades. Efter toxikologiska analyser kunde varken några andra läkemedel eller etanol påvisas. Slutsatsen blev att mannen tagit sitt liv med hjälp av alfakloralos. Hos människor har de kliniska fallen indikerat att alfakloralos ger CSN-depression, orsakar sedering och anestesi likväl som myokloniska anfall och kramper (Kintz *et al.*, 1999).

Thomas *et al.* (1988) beskriver två fall av alfakloralosförgiftning på människor. Det första handlar om en man som efter en diskussion huruvida substansen verkligen var giftig valde att inta alfakloralos i sitt kaffe. 30 min senare var han inkapabel till att stå och prata. Ytterligare 15 min senare upplevde han muskelkramper. Han togs in på sjukhus där han var medvetslös, men reagerade kraftig vid beröring. Med hjälp av kramplösande, magpumpning, intubering på grund kraftig salivering och understödjande behandling återfick han medvetandet efter 21 timmar återhämtade han sig totalt utan komplikationer. Läkarna fann totalt 2,2 gram kloralos i urinen och cirka 8 % av det var i oförändrad form. Metaboliten trikloretanol påvisades inte i något av proverna. Det andra fallet som beskrivs är en ung man som tagit substansen i hopp om att uppnå ett narkotiskt rus. Vid ankomst till sjukhuset var han medvetslös, hade muskelryckningar, apné och opistotonus. Han låg i respirator under 26 timmar och blev successivt bättre, efter 2 dygn var han totalt återhämtad och kunde åka hem. Från urinprov detekterades 29,3 mg ometaboliserat kloralos, dock gjordes inget försök att påvisa trikloretanol. Sammanfattningsvis påträffades kloralos i bägge urinproverna, men varken trikloretanol eller kloraldehyd. Till skillnad från djur som drabbas av alfakloralosförgiftning verkar inte hypotermi förekomma. Den effektivaste behandlingsprocessen anses vara understödjande,

upprätthålla vitala funktioner hos medvetslösa patienter, eventuell intubering och förhindra ytterligare upptag av substansen (Thomas *et al.*, 1988).

Nyutvecklade detekteringsmetoder

Forskare utvecklade en UHPLC-MS-MS, som är en kemisk masspektrometrimetod, för detektering av bland annat alfakloralos i människohår. Metoden var fullt validerad och tillämpades på ett fall av avsiktlig förgiftning på en 97-årig kvinna. Hon var på sjukhuset på grund av allvarliga symptom, dåsighet, kramper bland annat. Alfakloralos upptäcktes i 0-3 cm långa segment vid koncentration av 85 pg/mg. Ytterligare två segment testades, 3-6 cm och 6-9 cm som visade låg men dock mätbara halter av alfakloralos. Det tyder på att offret upprepade gånger utsatts för giftet. Även difenacoum påträffades, som är en typ av antikoagulerande rodenticid (Leporati *et al.*, 2016).

DISKUSSION

De senaste åren har ett flertal förgiftningsfall rapporterats i Sverige. I P4 intervjuades en skadedjursexpert som poängterar att i Sverige finns det ingen myndighet som för statistik över sekundärförgiftningsfall eller huruvida det finns ett mörkertal (Kjellberg, 2016). Media har nått ut till privatpersoner och veterinärer och nu är frågan – vilket framtida hot utgör egentligen alfakloralos för våra husdjur?

Ett bra redskap för att kunna utreda ett ämnes toxiska effekter är att titta på verkningsmekanismen, men som ovan nämnt är den inte helt klarlagd. Först och främst är det viktigt att klargöra om det är alfakloralos eller dess metaboliter som orsakar symptomen. En del studier pekar på att det är alfakloralos metabolit – trikloretanol, som orsakar toxiciteten (Wayland J. Hayes, 1982), samtidigt som den andra parten tydligt poängterar avsaknaden av metaboliten trikloretanol, framförallt vid studier på människor (Kintz *et al.*, 1996; Thomas *et al.*, 1988). Det finns forskning som påvisar att alfakloralos påverkar den retikulära formationen i hjärnan och enligt nationalencyklopedin orsakar skador i det område koma, ett vanligt symptom vid alfakloralosförgiftning menar flertalet källor (Malmquist, 2017; Campbell & Chapman, 2000). Den nyaste rapporten om detekteringsmetoder verkar påvisa endast alfakloralos och det nämns inget om någon metabolit (Leporati *et al.*, 2016). Det är ännu oklart om det är alfakloralos eller dess metabolit trikloretanol som orsakar de toxiska effekterna. För det första påvisas aldrig alfakloralos vid förgiftningsfallen på hund, eftersom det var uppenbart vad som orsakade symptomen i respektive fall (Norrvik *et al.*, 2016). För det andra detekterades alfakloralos på människa, dock gjordes inget försök att påvisa någon metabolit (Thomas *et al.*, 1988). Utifrån den här informationen är det svårt att dra en slutsats, det verkar som vi i dagsläget får förlita oss på framtida forskning i bristen på ett allmänt accepterat svar.

Ett annat hjälpmedel för att utvärdera risken med alfakloralos är att utgå från den toxiska dosen. Dessvärre finns svårigheter i bedömning av vad som faktiskt klassificeras som en toxisk dos. Enligt boken ”*Handbook of poisoning in dogs and cats*” beskrivs LD₅₀ ligga omkring 100-600 mg/kg kroppsvikt på hund (Campbell & Chapman, 2000). Samtidigt som andra källor istället

visar att den lägsta dödliga dosen är 600-1000 mg/kg och en tredje part menar att LD50 är 600-1000 mg/kg på hund (Segev *et al.*, 2006; Wayland J. Hayes, 1982; Lees, 1972). Det hela försvåras när litteraturen säger att hundar överlevt doser på 4 g/kg lagt i beten, vilket motsvarar 4000 mg/kg. Det väcks även frågor kring anestesidosen, som hos hund och katt är 40-100 mg/kg, på grund av att katters lägsta dödliga dos beskrivs ligga på 100 mg/kg (Segev *et al.*, 2006). Även i det här fallet skiljer sig definitionen, eftersom vissa beskriver 100 mg/kg som LD50 (Wayland J. Hayes, 1982). Dessa siffror överlappar varandra vilket innebär en risk och det är bra att alfakloralos inte används som anestesimedel på katter i Sverige. Slutsatsen är att vad som utgör en toxisk dos inte är vedertaget.

Ett tredje problem utgörs av att som veterinär kliniskt kunna ställa en korrekt diagnos vid alfakloralosförgiftning som veterinär. Det finns ett flertal symptom som vanligen beskrivs i flertalet källor, bland annat neurologiska symptom såsom ataxi, hyperestesi, koma, kramper och hypotermi (Segev *et al.*, 2006; Campbell & Chapman, 2000). Dock ses en artskillnad i förekomst av hypotermi. En studie av Segev *et al.* (2006) visar att 90,9 % av katter led av hypotermi vid förgiftning, vilket beskrivs ha berott på komatillstånd och en stor kroppsyta i förhållande till kroppsvikt. Till skillnad från hundar där 21 % istället led av hypertermi och orsaken till det menar författarna berodde på muskeltremor och kramper. Med den här informationen bör varken hypotermi eller hypertermi ses som något patognomt för alfakloralosförgiftning. Det verkar dessutom finnas svårigheter i att applicera människors symptombild vid förgiftningsfall på djur. Det förmodas bero det faktum att människor oftast uppsöker vård i ett tidigare skede, vilket beskrivs kunna vara anledningen till artskillnader (Segev *et al.*, 2006). Under litteratursökande till den här uppsatsen har några olika detekteringsmetoder för alfakloralos stötts på men det vanligaste är att ta prov på urin eller blod (Thomas *et al.*, 1988). De svenska fall som finns beskrivna ovan på alfakloralosförgiftning hos hund verkar inte ha tillämpat några detekteringsmetoder för att fastställa förekomsten av alfakloralos utan har istället förlitat sig på ägarens beskrivning av vad hunden har intagit (Norrvik *et al.*, 2016). Ifall det skulle påträffas frågetecken gällande en eventuell sekundärförgiftningen bör istället veterinärens kunskaper vara tillräckliga för att kunna fastställa alfakloralos som en differentialdiagnos eller använda några av de detekteringsmetoder som är tillämpade på människor.

Den aktuella forskningen som finns på alfakloralos är begränsad och det finns många obesvarade frågor. Behandlingsalternativen är bristande eftersom det saknas en antidot, istället inriktas behandlingsstrategin på att ge understödande och upprätthålla vitala funktioner. En artikel i Svensk Veterinärtidning understryker att risken för en sekundärförgiftning är liten, eftersom djuret får i sig såpass små mängder från skadedjuret. Den potentiella risken handlar istället om felaktig hantering av preparatet vid användning (Norrvik *et al.*, 2016). Avslutningsvis kan det med säkerhet sägas att förgiftning av substansen kan ha en dödlig utgång, framförallt vid vård i ett sent förgiftningsskede.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Arfors, K.E., Arturson, G. & Malmberg, P. (1971). Effect of prolonged chloralose anesthesia on acid-base balance and cardiovascular functions in dogs. *Acta Physiologica Scandinavica*, 81(1), ss. 47-&.
- Campbell, A. & Chapman, M. (2000). Alphachloralose. *Handbook of poisoning in dogs and cats.*, ss. 61-63.
- Dyke, T.M. & Maddison, J.E. (2002). Clinical pharmacokinetics: in small animal clinical pharmacology, ss. 27-41.
- Grau-Roma, L., Stephens, A., Wessmann, A., Carmichael, N. & Brot, S.d. (2016). alpha-Chloralose poisoning in a cat. *Veterinary Record Case Reports*, 4(1), ss. e000313-e000313.
- Holzgreffe, H., Everitt, J. & Wright, E. (1987). Alpha-chloralose as a canine anesthetic. *Laboratory Animal Science*, 37(5), ss. 587-595.
- Jacobsson, K.-G. (2009). Injektionsanestesi - alfakloralos. *svensk Veterinärtidning*, 2009 (Supplement 31), ss. 30-31.
- Kemikalieinspektionen (2016-12-12). *Musgift med alfakloralos*. Tillgänglig: <http://www.kemi.se/hitta-direkt/bekampningsmedel/biocidprodukter/vanliga-typer-av-biocidprodukter/bekampning-av-rattor-och-moss/musgift-med-alfakloralos> [2017-03-13].
- Kintz, P., Doray, S., Cirimele, V. & Ludes, B. (1999). Testing for alpha-chloralose by headspace-GC/MS - A case report. *Forensic Science International*, 104(1), ss. 59-63.
- Kintz, P., Jamey, C. & Mangin, P. (1996). Trichloroethanol is not a metabolite of alpha chloralose. *International journal of legal medicine*, 108(4), ss. 191-193.
- Kjellberg, H. (2016). Myndighet utreder rättgiftet Black Pearl. I: Martinell, H. (red.) *P4 Halland*. Sveriges Radio P4 Halland.
- Lees, P. (1972). Pharmacology and toxicology of alpha chloralose - review. *Veterinary Record*, 91(14), ss. 330-&.
- Leporati, M., Salomone, A., Gole, G. & Vincenti, M. (2016). Determination of Anticoagulant Rodenticides and alpha-Chloralose in Human Hair. Application to a Real Case. *Journal of Analytical Toxicology*, 40(4), ss. 277-285.
- Malmquist, J.I., David H. (2017). Hjärnans högre funktioner. I: *Hjärnans högre funktioner*. Tillgänglig: <http://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/hj%C3%A4rna/hj%C3%A4rnans-fysiologi/hj%C3%A4rnans-h%C3%B6gre-funktioner>.
- Norrvik, F., Johansson, L. & Annas, A. (2016). Fallbeskrivningar: Förgiftning hos hund av musgift innehållande alfakloralos. *svensk Veterinärtidning*, 6-7(s), ss. 11-15.
- Robertson, I.D., Dorling, P.R. & Shaw, S.E. (1992). A prospective-study of intoxications in dogs and cats in western-Australia. *Australian Veterinary Practitioner*, 22(2), ss. 78-&.
- 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. *Veterinary Journal*, 172(1), ss. 109-113.
- Silverman, J. & Muir, W.W. (1993). Special topic overview - a review of laboratory-animal anesthesia with chloral hydrate and chloralose. *Laboratory Animal Science*, 43(3), ss. 210-216.
- Thomas, H., Simpson, D. & Prescott, L. (1988). The toxic effects of alpha-chloralose. *Human toxicology*, 7(3), ss. 285-287.
- Wayland J. Hayes, J. (1982). *Pesticides Studied in Humans*. Baltimore: Williams & Wilkins.