

## **Orientierungshilfe des Arbeitskreises Berliner Tierschutzbeauftragter\* zur Einstufung in Belastungsgrade (Tab. 1.6.7) für genehmigungspflichtige Tierversuche\*\***

(Stand 21. 09. 2010)

Die anatomischen Strukturen und neurophysiologischen Mechanismen, die der Schmerzperzeption dienen, entsprechen sich bei Mensch und Tier. Es ist daher berechtigt, davon auszugehen, dass ein Stimulus, der

- ◆ beim Menschen Schmerz erzeugt,
  - ◆ der Gewebe zerstört oder potentiell zerstören kann, oder
  - ◆ der Flucht und emotionale Reaktionen hervorruft,
- Schmerzempfindungen im Tier erzeugt.

Der Grundsatz (§ 1) des Deutschen Tierschutzgesetzes vom 25. Mai 1998 lautet: "Zweck dieses Gesetzes ist es, aus der Verantwortung des Menschen für das Tier als Mitgeschöpf dessen Leben und Wohlbefinden zu schützen. Niemand darf einem Tier ohne vernünftigen Grund Schmerzen, Leiden oder Schäden zufügen."

Der Gesetzgeber lässt im § 7 eine Ausnahme von diesem Grundsatz zu, in dem er erklärt, dass Versuche an Wirbeltieren durchgeführt werden dürfen, wenn die zu erwartenden Schmerzen, Leiden oder Schäden der Versuchstiere im Hinblick auf den Versuchszweck ethisch vertretbar sind. Er verlangt die Auseinandersetzung des Experimentators mit diesem Problem und erwartet von ihm die Einschätzung der möglichen Belastung des Versuchstieres während der Experimente.

Die im Nachfolgenden genannten Einstufungsvorschläge stellen eine Orientierungshilfe dar, die es dem Experimentator erleichtern soll, die von ihm geplanten Untersuchungen in ihren Auswirkungen auf Leiden, Schäden oder Schmerzen beim Tier prospektiv realistisch einzuschätzen. Sie setzen voraus, dass der Eingriff lege artis vorgenommen wird. Sie ersetzen nicht die individuelle verantwortliche Einschätzung der Belastung durch den Versuchsleiter. Diese prospektive Einschätzung muss um eine engmaschige Überwachung des Versuchstieres ergänzt werden, da nicht auszuschließen ist, dass einzelne Tiere - auch in Abhängigkeit von der Spezies - anders reagieren als vor Versuchsbeginn angenommen. Werden verschiedene Eingriffe kombiniert, ist von einer höheren Belastung auszugehen. Auch die Dauer des Versuches kann die angenommene Belastung des Tieres wesentlich beeinflussen. Neben der prospektiven Einschätzung der Belastung soll die vorliegende tabellarische Aufstellung auch eine Suche nach weniger belastenden Versuchsanordnungen unterstützen.

---

\* erstellt mithilfe von Kolleg(inn)en aus Bergholz-Rehbrücke und Rostock

\*\* in Anlehnung an Moyal, Zur Belastung von Tieren im Tierversuch, Diss. Hannover 1999, und Schweizer Bundesamt für Veterinärwesen, Einteilung von Tierversuchen nach Schweregraden vor Versuchsbeginn, 1995

## Vorbemerkung: Einteilung der Schwere immer unter Berücksichtigung der Zeit!

Keine Belastung	Geringe Belastung	Mäßige Belastung	Erhebliche Belastung
Keinerlei Beeinträchtigung	Eingriffe und Handlungen an Tieren zu Versuchszwecken, die eine <b>leichte, kurzfristige Belastung</b> (Schmerzen, Schäden) bewirken.  <b>Kurzfristig:</b> maximal bis zu 24 h	Eingriffe und Handlungen an Tieren zu Versuchszwecken, die eine <b>mittelgradige, kurzfristige</b> oder eine <b>leichte, mittel- bis langfristige Belastung</b> (Schmerzen, Leiden oder Schäden, Angst, Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens) bewirken.  <b>Mittelfristig:</b> maximal bis zu 14 Tagen	Eingriffe und Handlungen an Tieren zu Versuchszwecken, die eine <b>schwere bis sehr schwere</b> oder eine <b>mittelgradige, mittel- bis langfristige Belastung</b> (schwere Schmerzen, andauerndes Leiden oder schwere Schäden, schwere Angst oder erhebliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens) bewirken.

Die Zeiteinteilung kann in Abhängigkeit von der Tierspezies variieren, dies sind grobe Richtwerte.

## Indikatoren zur Objektivierung der Schwere experimentell erzeugter Krankheitszustände (Leiden, Schmerzen, Schäden)\*

	Geringe Belastung	Mäßige Belastung	Erhebliche Belastung
Gewichtsreduktion (vom stammspezifischen Normgewicht)	leicht (< 5 %)	5 - 20 %	> 20 %
Fellzustand, Fell-, Körperpflege, Körperöffnungen, katarrhal. Erscheinungen	vorübergehender Augen- oder Nasenausfluss; keine Selbstverstümmelung	ungepflegtes, struppiges Fell; ständiger Augen- o. Nasenausfluss; keine Selbstverstümmelung	ungepflegtes, stuppiges Fell mit Dehydration (Hautfalte); ständiger u. erhebl. Augen- od. Nasenausfluss; Selbstverstümmelung
Temperaturabweichung von physiol.Temp.	bis zu 1 °C		mehr als 2 °C
Atmung, Herzfrequenz	HF-Änderung < 30 %, normale Atmung	zeitweilig unnormales Atmungsverhalten	HF-Änderung > 30 %, längerfristig erhöht; erschwerte Atmung
Spontanverhalten, Motorik, Körperhaltung, Schlafhaltung, Sozialverhalten	soziale Interaktion mit Käfiggenossen; keine Krämpfe	geringe Interaktion mit Käfiggenossen; zeitweilig kauende Haltung, Zittern, Krämpfe	Tier isoliert sich; Tier läuft auf Zehenspitzen oder zeigt eine schwerfällige Gangart; ständig kauende Haltung, Zittern, Krämpfe
Antwortverhalten auf künstliche Reize, Fangverhalten, Berührungsreaktion	Tier reagiert auf Reize mit normalem Verhalten	Aufmerksamkeit und Verhaltensreaktion vermindert oder übersteigert	nicht ansprechbar

\* modifiziert nach Morton DB, Griffith PHM (1985) Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. Vet Rec 116:431-436 und FELASA (1994)

**Punkt 1 der Belastungstabelle: Applikation und Punktion ohne Erzielen von Krankheitszuständen (Anlage 1.6.7 zum Genehmigungsantrag)**

	<b>Keine Belastung</b>	<b>Geringe Belastung</b>	<b>Mäßige Belastung</b>	<b>Erhebliche Belastung</b>
<b>Applikation</b>		<p>Substanzapplikationen, die nur mit kurzdauernden Zwangsmaßnahmen einhergehen und nicht mit anderen Eingriffen verbunden sind. Die Substanz darf das Tier nur geringgradig belasten. Bei Mehrfachapplikationen muss die Zeit berücksichtigt werden!</p> <p>Orale Behandlung (außer Schlundsonde bei Großtieren)                      Lokale Applikationen:                      - am Auge, auf die Haut, auf die Mukosa                      Injektionen:                      - intradermal, intramuskulär, intravenös                      - intraperitoneal                      - subcutan (auch Transponder)  <b>Nur mit Betäubung:</b>                      - intrazerebral                      - Intubation</p>	<p>Substanzapplikationen, die nur mit kurzdauernden Zwangsmaßnahmen einhergehen und nicht mit anderen Eingriffen verbunden sind. Die Substanz darf das Tier nur mittelgradig belasten. Bei Mehrfachapplikationen muss die Zeit berücksichtigt werden!</p> <p>Orale Behandlung per Schlundsonde bei Großtieren  <b>Nur mit Betäubung:</b>                      - intrakardial, Orbitalsinus</p>	<p>Substanzapplikationen, die mit erheblicher Bewegungseinschränkung einhergehen und nicht mit anderen Eingriffen verbunden sind. Bei Mehrfachapplikationen muss die Zeit berücksichtigt werden!</p>
<b>Punktion</b>		<p>Entnahmen von Körperflüssigkeiten in geringen Mengen und kleiner Anzahl, die nur mit kurzdauernden Zwangsmaßnahmen einhergehen und nicht mit anderen Eingriffen verbunden sind.</p> <p>- Venenpunktion                      - Blasenkatheter bei größeren Tieren  <b>Nur mit Betäubung:</b>                      - finale Herzpunktion</p>	<p>Entnahmen von Körperflüssigkeiten in geringen Mengen und kleiner Anzahl, die nur mit kurzdauernden Zwangsmaßnahmen einhergehen und nicht mit anderen Eingriffen verbunden sind.</p> <p><b>Nur mit Betäubung:</b>                      - Venenpunktion mittels Dauerkatheter                      - Blasenpunktion                      - Gallenblasenpunktion                      - Knochenmarkspunktion                      - peritoneale Lavage                      - retrobulbär (wiederholte Abnahme an einem Auge frühestens nach 14 Tagen)                      - Dauerkanüle in der Cisterna magna</p>	<p>Entnahmen von Körperflüssigkeiten, die mit erheblicher Bewegungseinschränkung einhergehen und nicht mit anderen Eingriffen verbunden sind.</p>

**Punkt 2 der Belastungstabelle: Infektionsversuche (Anlage 1.6.7 zum Genehmigungsantrag)**

		<b>Geringe Belastung</b>	<b>Mäßige Belastung</b>	<b>Erhebliche Belastung</b>
	<b>Häufig ist die Infektionsdauer entscheidend für die Belastung!</b>	Infektionen, die kurzfristig mit leichtgradigen klinischen Symptomen einhergehen (z.B. lokaler Abszess)	Infektionen, die kurzfristig mit mittelgradigen oder chronisch mit leichtgradigen klinischen Symptomen einhergehen (z.B. Diarrhoe)	Infektionen, die mit progredienter Erkrankung mit Todesfolge oder chronisch mit (ausgeprägten) klinischen Symptomen einhergehen (z.B. Lähmung)
<b>Bakterien</b>		Induktion von lokalisierten, bakteriellen Dermatitis mit verschiedenen Erregern.  Wenn sie mit Juckreiz oder mit Hyperästhesien einhergehen können → mäßige Belastung.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Implantation einer Gewebekammer, welche nachträglich mit Bakterien vollständig besiedelt wird</li> <li>- RITARD-Modell (removable intestinal tie adult rabbit diarrhoe model) mit enterotoxischen Escherichia coli</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modelle mit Induktion bakterieller Gelenkentzündungen z.B. mit Borrelia burgdorferi (Lyme-Disease) an immunsupprimierten Tieren</li> <li>- CASP<sup>1</sup>-Modell zur Induktion eines septischen Krankheitsbildes</li> <li>- LPS<sup>2</sup>-Injektionen bei Entzündungsmodellen</li> </ul>
<b>Viren</b>		Spumavirus- oder Immunschwächevirus-Infektion bei der Katze	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Induktion einer humanen Influenza-B-Infektion an Mäusen</li> <li>- Infektionen mit Hepatitis non-A, non-B an nicht humanen Primaten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intrazerebrale Infektion der Maus mit LCM-Virus (Lymphozytäre Choriomeningitis)</li> <li>- Ratten-Modell für Herpesvirus-Gehirnentzündung</li> </ul>
<b>Parasiten</b>		Induzierte (subklinische) Infektionen bei immunkompetenten Tieren mit Erregern von Parasitosen des Darmes (Giardia, Kokzidien, Trichostrongyliden, Hakenwürmer).	Infektionen mit pathogenen Dosen von Trichostrongyliden, Lungenwürmern, Gewebeparasiten (z.B. Metazestoden von Echinokokkus <u>nur im Anfangsstadium</u> - später können je nach Lokalisation erhebliche Belastungen auftreten) und Blutprotozoen (Trypanosomen, Babesien). Leichte bis mittlere Infestationen mit Ektoparasiten (u.a. Zecken, Flöhe oder Fliegen) sind grundsätzlich als mäßig einzustufen.	Infektionen mit hohen Dosen von Trichostrongyliden, Lungenwürmern, Gewebeparasiten (u.a. Metazestoden von Echinokokkus), Blutprotozoen (Trypanosomen, Plasmodien, Babesien) oder Ektoparasiten (u.a. Räudemilben).
<b>Pilze</b>		Induktion von Geotrichosen nur ohne Juckreiz	Applikation von wenig pathogenen Pilzen wie Rhodotorula rubra oder Candida glabrata auf dem Rücken des Meerschweinchens mit Diabetes.	Induktion einer pulmonalen Aspergillose (Auslösung allergischer Reaktionen durch Aspergillussporen).

<sup>1</sup> Colon Ascendens Stent Peritonitis; <sup>2</sup> Lipopolysaccharide sind zwar kein infektiöses Agens mehr, jedoch beruht die pathogene Wirkung von z.B. Enterobacteriaceae u.a. auf diesem Molekül, die Wirkung kann von milder Sepsis (5 mg/kg) bis zum Schock mit schwerem/letalem Verlauf (15 mg/kg) reichen

**Punkt 3 der Belastungstabelle: Operative Eingriffe unter Narkose ohne Wiedererwachen (Anlage 1.6.7 zum Genehmigungsantrag)**

Hierbei handelt es sich um Eingriffe unter Allgemeinanästhesie, bei denen das Tier am Ende des Versuchs noch in Narkose getötet wird. Dies wird als gering belastend eingestuft.

**Punkt 4 der Belastungstabelle: andere operative Eingriffe (Anlage 1.6.7 zum Genehmigungsantrag)**

	<b>Keine Belastung</b>	<b>Geringe Belastung</b>	<b>Mäßige Belastung</b>	<b>Erhebliche Belastung</b>
		Kleinere chirurgische und andere Eingriffe (geringe Gewebetraumen) unter Allgemein- oder Lokalanästhesie mit <b>geringfügigen</b> postoperativen Schmerzen, Leiden und Beeinträchtigungen des Allgemeinbefindens.	Chirurgische und andere Eingriffe an Tieren unter Allgemeinanästhesie mit <b>mittel-gradigen</b> postoperativen Schmerzen, Leiden oder Störungen des Allgemeinbefindens.	Chirurgische und andere Eingriffe an Tieren unter Allgemeinanästhesie mit <b>starken oder langdauernden</b> postoperativen Schmerzen, Leiden oder Störungen des Allgemeinbefindens.
4. 1 Bauch-/Brusthöhle		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Minipumpen s.c. oder i.p.</li> <li>- subkutan geführte Venenkatheter</li> <li>- Hautbiopsien</li> <li>- Einsetzen von Kanülen in periphere Blutgefäße</li> <li>- Orchiektomie ohne Laparotomie</li> <li>- Erzeugung von Hautpapillomen</li> <li>- subkutane Transplantation von Organen ohne physiologische Funktion im Empfängertier</li> <li>- subkutane Implantation von Tumorgewebe in Abhängigkeit von der Tumorgroße</li> <li>- invasive Blutdruckmessung in Narkose</li> <li>- Pansenfisteln beim Rind, kl.Wdk.</li> </ul>	<p><u>Modelle, die mit <b>Laparotomie</b> einhergehen:</u> Ovariektomie, Vasektomie, Adrenalektomie, Hepatektomie, Hysterektomie, Kaiserschnitt, Lymphadenektomie, Thyreoidektomie, einseitige Nephrektomie, Splenektomie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Darmresektion je nach Lokalisation und Umfang</li> <li>- Implantieren von Kathetern in die Aorta abdominalis oder den Gallengang</li> <li>- Minipumpen i.v.</li> <li>- Minipumpen mit Substanzabgabe in den Magen</li> <li>- Erzeugen einer Magenfistel</li> <li>- Dünndarmfisteln Schwein und Wdk.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modelle mit Thorakotomie</li> <li>- Nephrektomie (&gt; 50 %)</li> <li>- Darmresektion je nach Lokalisation und Umfang</li> <li>- Magenresektion</li> <li>- Transplantation eines funktionellen inneren Organs</li> </ul>
4.2 Bewegungsapparat			Anbringen von Implantaten am intakten Bewegungsapparat	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gelenktransplantationen</li> <li>- Anbringen von Implantaten am Bewegungsapparat, wenn dies zum Verlust der Funktion führt</li> </ul>
4.3 ZNS/Sinnesorgane (Auge, Nase, Ohr)			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Implantieren von Langzeitkathetern in Gehirnvtrikel oder von Elektroden ins Gehirn, wenn die Bewegungsfreiheit der Tiere bestehen bleibt</li> <li>- Hypophysektomie mit Hormonsubstitution</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traumastudien</li> <li>- Modelle, die schwere, klinisch manifeste endokrine Störungen bewirken, z.B. Hypophysektomie ohne Hormonsubstitution</li> </ul>
4.4 Andere z.B. Tumorimplantation z.B. invasive Blutdruckmessung z.B. Eingriffe in peripherem Gewebe			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aortic banding</li> <li>- lokal begrenzte Tumore</li> <li>- Hornhauttransplantation</li> <li>- Transplantation von Organen ohne physiologische Funktion im Empfängertier (ausgenommen subkutane Lokalisation),</li> <li>- Modelle mit Hauttransplantationen ohne schwerwiegende Bewegungseinschränkung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumore mit Metastasen, die Tumorkachexie oder andere zum Tode führende Krankheiten bewirken,</li> <li>- Transplantationen von Organen mit physiologischer Funktion im Empfängertier (deren Ausfall zu schwerer Belastung führt)</li> <li>- traumatisch induzierter Kreislaufchock</li> <li>- Kanüleneinsatz in funktionelle Endarterien</li> </ul>

**Punkt 5 der Belastungstabelle: Physikalische Einwirkungen (Anlage 1.6.7 zum Genehmigungsantrag)**

	<b>Keine Belastung</b>	<b>Geringe Belastung</b>	<b>Mäßige Belastung</b>	<b>Erhebliche Belastung</b>
<b>5.1 Strahlen</b>	Diagnostik (Dexa, Szintigraphie, Röntgen).	- Abhängig von der Dosis.	- Abhängig von der Dosis. - Reversible Gewebsschädigung.	- Abhängig von der Dosis. - Irreversible Gewebsschädigung.
<b>5.2. Einwirkung des elektrischen Stroms</b>	- Im physiologischen Bereich (60-90 mV). - Ergotherapie.  (Tierarten oft unterschiedliche Sensibilität!)	- Elektrophysiologische Messungen in Narkose. - Vermeidungsverhalten mit Ausweichmöglichkeit, abhängig von der Spannung, Stromstärke und Zeitdauer (z.B. Weidezaungerät, 9 V, kurz).	- Keine Ausweichmöglichkeit; abhängig von der Spannung, Stromstärke und Zeitdauer. - Reversible Gewebsschädigung.	- Keine Ausweichmöglichkeit bei höherer Spannung, Stromstärke und Zeitdauer. - Irreversible Gewebsschädigung.
<b>5.3. Traumatisierung</b>		<b>In Narkose:</b> - Trepanation des Schädels  <b>In finaler Narkose:</b> - OP-Techniken, - Ersatzgewebe, - Knochenbruch, Wundheilung,. - geschlossene Traumen von Muskelgewebe.		<b>Mit Wiedererwachen:</b> - Knochenbruch, Wundheilung, geschlossene Traumen von Muskelgewebe ohne Analgesie (Morbus Sudek-Modelle), - OP-Techniken, Ersatzgewebe, - Erzeugung und anschließende Therapie eines Schädel-Hirn-Traumas.
<b>5.4. Verbrennungen</b>	Reaktionstest Wärmeplatte (hot plate). Dieser Test wird durchgeführt bis eine Reaktion entsteht, nicht bis Schmerz erzeugt wird.	Verbrennungen oder Verbrühungen 1., 2., 3. Grades in definierten Arealen. Max. 10% der Körperoberfläche beim Schwein zur Simulation der Behandlung von Schwerstverbrannten, nur unter Narkose und finalem künstlichen Koma.	Verbrennungen oder Verbrühungen 1., 2., 3. Grades in definierten Arealen. Max. 30% der Körperoberfläche beim Schwein zur Simulation der Behandlung von Schwerstverbrannten, nur unter Narkose und finalem künstlichen Koma.	Verbrennungen oder Verbrühungen 1., 2., 3. Grades in definierten Arealen. Max. 50% der Körperoberfläche beim Schwein zur Simulation der Behandlung von Schwerstverbrannten, nur unter Narkose und finalem künstlichen Koma.
<b>5.5. andere (Säure/Laugen)</b>	In Abhängigkeit von - Konzentration und Art, - Menge, Applikationsart, - Zeitdauer.	→→→	→→→	→→→
<b>Druckänderung</b>	Natürlicher Luftdruck	Druckveränderung, abhängig von Zeit und Wirkort	→→→	→→→
<b>Schall</b>	abh. von der dB-Zahl (bis 70 dB)	abhängig von der dB-Zahl (bis 85 dB)	abhängig von der dB-Zahl (ab 85 dB)	abhängig von der dB-Zahl (ab 100 dB)
<b>Magnetfelder</b>	Diagnostik (NMR)			

**Punkt 6 der Belastungstabelle: Schmerzzeugung (Anlage 1.6.7 zum Genehmigungsantrag)**

	<b>Keine Belastung</b>	<b>Geringe Belastung</b>	<b>Mäßige Belastung</b>	<b>Erhebliche Belastung</b>
		<p>Versuche, die kurzfristig leichtgradige Schmerzen verursachen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hot Plate Test</li> <li>- Tail Flick Test ohne Restrainer</li> <li>- Tail Immersion Test</li> <li>- Writhing Test mit 0,25 ml wäßriger Suspension von Phenyl-p-benzochinon 0,02% in Tragacanth 0,4%</li> </ul>	<p>Versuche, die kurzfristig mittelgradige Schmerzen oder chronisch leichtgradige Schmerzzustände verursachen, ohne wesentliche Einschränkung der Mobilität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alle Modelle mit akutem Pfortenödem mit Meßkriterium "withdrawal"</li> <li>- Alle Modelle mit akutem Pfortenödem mit Meßkriterium "Pfortenvolumen" mit Versuchsdauer &lt; 6 Stunden</li> <li>- Tail Flick Test mit Restrainer</li> <li>- Writhing Test mit &lt; 0,2 ml 2%iger Essigsäure oder mit 0,4 ml 1% wäßriger Essigsäure</li> <li>- Writhing Test mit alkoholischer Lösung von Phenyl-p-benzochinon 0,02% in Tragacanth 0,4%</li> </ul>	<p>Versuche, die kurzfristig hochgradige Schmerzen oder chronisch mittel- bis hochgradige Schmerzzustände verursachen, mit oder ohne wesentliche Einschränkung der Mobilität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alle Modelle mit akutem Pfortenödem mit Meßkriterium "Vokalisation"</li> <li>- Alle Modelle mit akutem Pfortenödem mit Versuchsdauer &gt; 6 Stunden</li> <li>- Applikation noxischer Stimuli ohne Fluchtmöglichkeit oder Meideverhalten</li> <li>- Writhing Test mit &gt; 0,2 ml und &gt; 2% wäßriger Essigsäure</li> <li>- Verursachung anatomischer und physiologischer Schäden verbunden mit Stress oder Distress</li> </ul>

**Punkt 7 der Belastungstabelle: Toxizitätsuntersuchungen (Anlage 1.6.7 zum Genehmigungsantrag)**

Grundsätzlich ist anzumerken, dass eine geringe Belastung der Versuchstiere in Toxizitätsuntersuchungen mit Chemikalien nur im Ausnahmefall anzunehmen sein dürfte, denn die OECD-Testrichtlinien fordern grundsätzlich, dass die höchste geprüfte Dosis (von i.d.R. 2 - 3 Dosisgruppen) deutliche toxische Effekte auslösen soll.

	<b>Keine Belastung</b>	<b>Geringe Belastung</b>	<b>Mäßige Belastung</b>	<b>Erhebliche Belastung</b>
<b>7. Toxizitätsuntersuchungen</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verträglichkeitsstudien, in welchen die Tiere infolge Verabreichungsart oder Probenentnahme nur wenig belastet werden und die nur vorübergehende, geringgradige, lokale oder systemische Reaktionen erwarten lassen. Letalität wird nicht erwartet.</li> <li>- Eingriffe in lethaler Narkose.</li> <li>- Kurzzeitige Zwangsmaßnahmen, die mit wenig Schmerz/Stress verbunden sind.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verträglichkeitsstudien, in denen die Tiere infolge der Applikationsart oder der Probenentnahme nicht schwer belastet werden und die anhaltende mittelgradige lokale oder systemische Reaktionen erwarten lassen. Letalität wird nicht erwartet.</li> <li>- Eingriffe unter Anästhesie mit Wiedererwachen und geringen Folgeschäden (Analgesie nicht erforderlich).</li> <li>- Kurzzeitige Zwangsmaßnahmen, die mit deutlichem Schmerz/Stress verbunden sind.</li> <li>- Dauerhafte Zwangsmaßnahmen (z. B. Jacke für Infusionspumpe), die mit wenig Stress verbunden sind.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verträglichkeitsstudien, die schwere pathophysiologische Zustände herbeiführen und Todesfälle erwarten lassen.</li> <li>- Eingriffe unter Anästhesie mit Wiedererwachen, die anschließende Analgesie erfordern oder die mit einer längeren Erholungszeit verbunden sind.</li> </ul>
7.1 akut (z.B. OECD 402-406, 420, 423, 425, 429)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Akute Toxizitätstests, lokale Verträglichkeitsprüfungen und Sensibilisierungstests, die sich auf die Induktionsphase beschränken (z. B. LLNA) und kein Adjuvans einsetzen, wenn nur geringgradige pathophysiologische Reaktionen und keine Todesfälle erwartet werden.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Akute Toxizitätstests und lokale Verträglichkeitsprüfungen, wenn mäßige pathophysiologische Reaktionen und keine Todesfälle erwartet werden.</li> <li>- Sensibilisierungstest mit Verabreichung von Adjuvans oder mit Challenge (z. B. Maximierungstest, Optimierungstest), in denen mäßige pathophysiologische Reaktionen erwartet werden.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Akute Toxizitätstests, wenn erhebliche pathophysiologische Zustände oder Todesfälle erwartet werden.</li> <li>- Lokale Verträglichkeitsprüfungen und Sensibilisierungstests, bei denen hochgradige lokale oder systemische Reaktionen erwartet werden.</li> </ul>

**Fortsetzung Punkt 7 der Belastungstabelle: *Toxizitätsuntersuchungen* (Anlage 1.6.7 zum Genehmigungsantrag)**

	<b>Keine Belastung</b>	<b>Geringe Belastung</b>	<b>Mäßige Belastung</b>	<b>Erhebliche Belastung</b>
7.2 subakut (z.B. OECD 407-413, 424)		- Subakute und subchronische Toxizitätstests mit wiederholter Gabe über bis zu 3 Monate, wenn keine oder nur geringgradige pathophysiologische Reaktionen und keine Todesfälle erwartet werden.	- Subakute und subchronische Toxizitätstests mit wiederholter Gabe über bis zu 3 Monate, wenn mäßige pathophysiologische Reaktionen und keine Todesfälle erwartet werden.	- Subakute und subchronische Toxizitätstests mit wiederholter Gabe über bis zu 3 Monate, wenn schwere pathophysiologische Reaktionen und Todesfälle erwartet werden.
7.3 chronisch (z.B. OECD 451-453)		- Chronische Toxizitätstests / Kanzerogenitätstests mit Gabe der Prüfsubstanz in Futter oder Trinkwasser, wenn keine oder nur geringgradige pathophysiologische Reaktionen und keine Todesfälle erwartet werden.	- Chronische Toxizitätstests / Kanzerogenitätstests mit oraler Applikation der Prüfsubstanz, wenn mäßige pathophysiologische Reaktionen und keine Todesfälle erwartet werden.  - Bei parenteraler, dermaler und inhalativer Applikation mit geringer Schmerz/Stressbelastung.	- Chronische Toxizitätstests / Kanzerogenitätstests, wenn die Applikation der Prüfsubstanz mit deutlicher Schmerz- oder Stressbelastung verbunden ist oder wenn erhebliche pathophysiologische Zustände oder Todesfälle erwartet werden.
7.4 Reproduktionstoxikologie (z.B. OECD 414-416, 421-422)		- Reproduktionstoxikologische Tests über eine oder mehrere Generationen, wenn keine oder nur geringgradige maternale Toxizität erwartet wird und keine oder nur geringgradige Effekte bei überlebenden Nachkommen erwartet werden.  - Pränatale Entwicklungstoxizitätstests (Teratogenitätstests), wenn keine oder nur geringgradige pathophysiologische Reaktionen und keine Todesfälle erwartet werden.	- Reproduktionstoxikologische Tests über eine oder mehrere Generationen, wenn mäßige maternale Toxizität (d. h. eine über eine leichte Erniedrigung der Körpergewichtszunahme hinausgehende Wirkung) oder wenig belastende Reaktionen bei überlebenden Nachkommen erwartet werden.  - Pränatale Entwicklungstoxizitätstests (Teratogenitätstests), wenn mäßige pathophysiologische Reaktionen und keine Todesfälle erwartet werden.	- Reproduktionstoxikologische Tests über eine oder mehrere Generationen, wenn deutliche maternale Toxizität oder deutlich belastende Reaktionen bei überlebenden Nachkommen erwartet werden.  - Pränatale Entwicklungstoxizitätstests (Teratogenitätstests), wenn schwere pathophysiologische Reaktionen und Todesfälle erwartet werden.

**Punkt 8 der Belastungstabelle: Verhaltensbeeinträchtigungen (Anlage 1.6.7 zum Genehmigungsantrag)**

Nur gültig im Rahmen von Verhaltensuntersuchungen ohne Einbeziehung weiterer Aspekte!

	Keine Belastung/kein TV	Geringe Belastung	Mäßige Belastung	Erhebliche Belastung
8.1. aversives Lernen	Positive Konditionierung	Modelle mit kurzfristig leicht-gradigen Schmerzen, Leiden oder Ängsten, Tier kann erfolgreich ausweichen	Modelle mit kurzfristig mittel-gradigen Schmerzen, Leiden oder Ängsten, Tier kann erfolgreich ausweichen	Modelle mit starken Schmerzen, Leiden oder Ängsten, Tier kann nicht ausweichen
8.2. Deprivationen	<b>Bei der Kombination zweier Faktoren, automatisch eine Stufe höher im Belastungsgrad</b>			
8.2.1. sozial		erhöhte Populationsdichte, Meideverhalten ohne Folgen; Einschränkungen für das soziale Verhalten, keine völlige Isolation	Überpopulation, Kampf mit Beschädigung; völlige Isolation sozialer Tiere bis eine Woche	Überpopulation, Tod durch Stress; völlige Isolation sozialer Tiere ab einer Woche
8.2.2. Schlaf		Veränderung der Beleuchtungsphasen mit geringer Verlängerung der Dunkelphasen und Störung des Schlafverhaltens für kurze Zeit	Veränderung der Beleuchtungsphasen mit mäßiger Verlängerung der Dunkelphasen und mittelfristige Störung des Schlafverhaltens	Veränderung der Beleuchtungsphasen mit Verlängerung der Dunkelphasen für längere Zeit
8.2.3. Wasser		Entzug bis 12 h	Entzug 12-24 h	Entzug über 24 h
8.2.4. Futter	Entzug: unter 2 Nahrungszyklen	Entzug: zwei Nahrungszyklen	Entzug: drei bis vier Nahrungszyklen	Entzug: mehr als vier Nahrungszyklen
8.2.5. Bewegung	Orientierung an den Halteverordnungen	Unterschreitung der Verordnungen bis 24 h	Unterschreitung über 24 h bis max. 7 d	Deutliche Unterschreitung (bis max. 4 Wochen)
8.3. Überreizung		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stress führt zur Alarmreaktion</li> <li>- Kurzzeitiger Stress bis 24 h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stress führt zur Resistenzphase, chronischer Stress</li> <li>- Modelle ohne Gewöhnung an den Stressor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stress führt zur Erschöpfungsphase</li> <li>- Modelle mit chronischen, häufig wechselnden starken Stressoren</li> </ul>
8.4. andere	Testung von Haltungsformen im Rahmen der Vorschriften, des Gebräuchlichen	alle Markierungen, wenn Einfangen nach Stand der Wissenschaft (Sender bis 5% des Körpergewichts)		

**Punkt 9 der Belastungstabelle: Andere Eingriffe/Behandlungen (Anlage 1.6.7 zum Genehmigungsantrag)**

	Keine Belastung	Geringe Belastung	Mäßige Belastung	Erhebliche Belastung
<b>Erzeugung von Krankheitszuständen</b>  - Stoffwechsel  - Entzündung         - Arthritis		- Anti-Pyrese an der Ratte mit LPS (0,1 mg/kg) oder IL-1, - Arachidonsäure-Test am Mäuseohr	- Diabetes mit Behandlung  - Air-Pouch-Modell an der Ratte, - Encephalomyelitis-Modell mit Töten der Tiere während des ersten Schubs, - Screening von Entzündungshemmern an Mäusestämmen mit spontan auftretender Autoimmunerkrankung  - Adjuvans-Arthritis mit Töten der Tiere < 19 Tage nach dem Setzen der Arthritis (Tötung bei ersten Anzeichen der Ausprägung der Arthritis) - Kollagen-II-induzierte Arthritis mit frühzeitigem Töten der Tiere	- Diabetes ohne Behandlung  - Pertussis-Pleuritis an Maus/Ratte, rezidivierendes Encephalomyelitis-Modell ohne Töten der Tiere während des ersten Schubs - Morbus-Sudek-Modelle  - Adjuvans-Arthritis mit Versuchsdauer > 18 Tage nach dem Setzen der Arthritis - Carrageen-Arthritis-Modell - Arthritis-Induktion in Inzuchtmäusen mit Borrelia-Spirochäten - Autoimmunbedingte Arthritis
<b>Tumorinduktion</b>		Modelle mit subcutan lokalisiert bleibenden Tumoren, wenn keine funktionellen Störungen beim Tier verursacht werden und keine Zytostatika verabreicht werden	Modelle, die keine Tumorkachexie oder andere progredient zum Tode führenden Erkrankungen bewirken oder abgebrochen werden, bevor beim Tier funktionelle Störungen auftreten	Modelle, die eine Tumorkachexie oder andere progredient zum Tode führende Erkrankungen bewirken oder <b>nicht</b> abgebrochen werden, bevor funktionelle Störungen beim Tier auftreten
<b>Gentechnisch veränderte Tiere*</b>	Phänotyp unterscheidet sich nicht vom Wildtyp	Phänotyp mit geringgradigen Störungen und Krankheitsbildern, z.B. Veränderung der Blutlipide	Phänotyp mit mittelgradigen Störungen und Krankheitsbildern, z.B. Aggressionssteigerung, Ängstlichkeit	Phänotyp mit schwerwiegenden Störungen und Krankheitsbildern, z.B. Hämophilie

\* Der Phänotyp ist bei jeder Linie umfassend zu beurteilen, da neben der gewünschten Veränderung auch "Nebenwirkungen" auftreten.

**Fortsetzung Punkt 9 der Belastungstabelle: *Andere Eingriffe/Behandlungen* (Anlage 1.6.7 zum Genehmigungsantrag)**

	<b>Keine Belastung</b>	<b>Geringe Belastung</b>	<b>Mäßige Belastung</b>	<b>Erhebliche Belastung</b>
<b>Immunisierung</b>	gibt es nicht	<b>ohne bleibende Gewebeschäden:</b> subcutan, intramuskulär, intravenös für DNA, Proteine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- intraperitoneal mit Freund'schem Adjuvans bzw. mit Ascitesbildung ohne wesentliche Volumenzunahme</li> <li>- intramuskulär mit anschließenden Nekrosen je nach Größe und Lokalisation (kann je nach Ausprägung auch als erheblich einzustufen sein)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fußballen</li> <li>- Intraperitoneal mit Ascitesbildung und Volumenzunahme</li> <li>- Intramuskulär mit anschließenden Nekrosen je nach Größe und Lokalisation</li> </ul>
<b>Stoffwechselkäfige</b>	<p>Belastung ist abhängig von verschiedenen Faktoren (z.B. Umgebungstemperatur, räumliche Einschränkung mit und ohne zusätzlicher Fixierung, Sozialkontakt, Bodengestaltung, Dauer) und variiert von Tierart zu Tierart erheblich! Der Schweregrad der Belastung muss unter Berücksichtigung der beeinflussenden Faktoren und der Tierart individuell abgeschätzt werden und kann hier nicht in tabellarischer Form aufgelistet werden.</p> <p>Für alle Tierarten gilt: je besser die Tiere konditioniert sind, desto geringer ist die Belastung im eigentlichen Versuch bzw. desto länger können die Zeiten gefasst werden.</p> <p>Sind die Tiere die Fixierung nicht gewöhnt (positives Lernen), ist jegliche Fixierung erheblich belastend, da die Tiere keine Zeitvorstellung haben. Ein Bezug zu den Haltungsbedingungen in der Landwirtschaft kann nicht als Maß gewertet werden (Sauenkastenstand, Anbindehaltung), da diese nicht tiergerecht sind.</p>			