



Ausschuss für Tierschutzbeauftragte in der GV-SOLAS und Arbeitskreis 4 in der TVT

Kriterien zur vorzeitigen Tötung von tumortragenden Mäusen und Ratten

In der tierexperimentellen Forschung ist die Beobachtung des Tumorwachstums vielfach wesentlicher Versuchsbestandteil. Insbesondere die Spätstadien des Tumorwachstums sind für die Versuchstiere häufig mit starken gesundheitlichen Beeinträchtigungen verbunden. Mit der vorliegenden Empfehlung sollen Kriterien vorgestellt werden, mit deren Hilfe beurteilt werden kann, wann die Belastungen einen **mäßigen Grad** übersteigen und die Tiere daher grundsätzlich zu töten sind. Spontane oder induzierte Tumoren mit unbekanntem Verlauf sollten zunächst an wenigen Tieren genau beobachtet werden.

Diese Empfehlung soll eine Orientierungshilfe für tierschutzgerechtes Arbeiten sein und der Standardisierung der heute angewandten Verfahrensweisen dienen. Sie basiert auf einer früheren Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft der Tierschutzbeauftragten in Baden-Württemberg. Die in den Tabellen angegebenen Werte stellen Empfehlungen dar, von denen bei entsprechender Erfordernis abgewichen werden kann, sofern die Genehmigung dazu vorliegt.

Die aktuelle Version wurde verfasst vom Ausschuss für Tierschutzbeauftragte in der GV-SOLAS (Dr. Rüdiger Hack, Christine Krüger, Dr. Lutz Ruprecht, Dr. Heinz-Peter Scheuber, Dr. Renate Thiel und Heike Weinert) und dem Arbeitskreis 4 der TVT.

Stand: Dezember 2009

Definition der Tumorarten:

- Solid: einzelne, klar abgegrenzte Tumoren
- Autochthon: spontan entstehende Tumoren
- Syngen: Transplantate stammen von genetisch identischen Individuen der gleichen Spezies (i. d. R. vom gleichen Inzuchtstamm), entwickeln sich weiter und können metastasieren. Daraus resultiert die Möglichkeit z. B. des Befalls innerer Organe und damit einhergehenden Belastungen. Aus diesem Grund kann es notwendig sein, solche Experimente bereits in einem früheren Stadium zu beenden als solche mit xenogenen Transplantaten.
- Allogen: Transplantate stammen von einem genetisch anderen Individuum der gleichen Spezies (z. B. vom gleichen Auszuchtstamm oder von einem anderen Mausstamm).
- Xenogen: Transplantate stammen von einer anderen Art. Bei den xenogenen Transplantaten handelt es sich i. d. R. um menschliches Tumormaterial, welches einer immundefizienten Maus (z. B. thymusaplastische Nacktmaus oder SCID-Maus) implantiert wird, die dieses Material nicht abstößt. Der Tumor wird i. d. R. im Bereich der Flanke subkutan implantiert oder als Zellsuspension injiziert.
- Orthotop: Transplantation erfolgt in ein dem Ursprungsgewebe des Tumors entsprechendes Gewebe (gleiche Lokalisation).
- Heterotop: Transplantation erfolgt in ein dem Ursprungsgewebe des Tumors nicht entsprechendes Gewebe (andere Lokalisation; häufig subkutan).

I. Solide, äußerlich palpierbare Tumoren

Die Tumorlast sollte in Tieren, die für Tumorpassagen verwendet werden, 5 % des Körpergewichts nicht überschreiten. Bei Tieren in therapeutischen Experimenten sollte die Tumorlast auf max. 10 % des Körpergewichts begrenzt werden. Bei Erreichen des maximalen Tumordurchmessers oder wenn ein anderes der unter Ziffer 1 - 4 aufgeführten Kriterien zutrifft, sind die Tiere zu töten.

1. Tumorgroße

Tumortyp	max. Durchmesser (cm)	
	Maus	Ratte
Autochthone Tumoren:		
Einzelumor	1,5	3,0
mehrere Tumoren (Summe aller Einzelumoren)	3,0	6,0
Hauttumor	2,0	3,0
Transplantierte Tumoren:		
- subkutan*	1,5	3,0
zwei Tumoren	je 1,5	je 3,0
- intramuskulär	0,5	1,0

* Lokalisation im Rücken- und Flankenbereich.

2. Exulzerationen

Tiere mit die Haut penetrierenden, ulzerierenden Tumoren werden - unabhängig von der Tumorgroße - grundsätzlich getötet. Das gleiche gilt für Automutilation. Ein gegenseitiges Anfressen der Tumoren mit der Gefahr massiver Blutungen muss unterbunden werden.

3. Invasives Wachstum

Das Einwachsen von Tumorgewebe in umliegendes Gewebe (Tumor lässt sich nicht mehr verschieben), führt in der Regel zu Funktionseinschränkungen und Behinderungen oder Schmerzen, so dass betroffene Tiere getötet werden müssen.

4. Gewichtsverlust

Bedingt durch das Tumorwachstum ist es meistens nicht möglich, den exakten Gewichtsverlust zu bestimmen. Als Abbruchkriterium sollte hier zusätzlich der körperliche Zustand, z. B. in Form eines Body Condition Scores (BCS), herangezogen werden. Beim Fixieren des Tieres an der Schwanzbasis kann durch Palpieren der Knochen im Iliosakralbereich der BCS-Grad eingeschätzt werden. Bei einem moderaten Körperzustand sollten Wirbel und dorsale Beckenvorsprünge nur bei leichtem Fingerdruck fühlbar sein. Deutlich tastbare oder gar sichtbare Beckenvorsprünge und Wirbel sprechen für einen schlechten Ernährungszustand und sollten als Abbruchkriterium gelten.

Bei klein bleibenden Tumoren wie z. B. Gehirntumoren gilt ein Gewichtsverlust von maximal 20 % als Abbruchgrenze.

5. Klinische Symptome / Verhalten

Hier sind nur qualitative Einschätzungen möglich. Jedes einzelne der folgenden Merkmale ist für sich allein ein Tötungsgrund.

- a) Apathie (völlige Inaktivität, fehlende Reaktion auf äußere Reize)
- b) Auffallende Abwehrreaktionen/Aggressivität beim Palpieren der Tumoren als Zeichen für starke Schmerzen
- c) Stark verminderte Futter- bzw. Wasseraufnahme; Behinderung bei der Futter- und Wasseraufnahme durch Tumoren (z. B. weit kranial liegende Mammatumoren)
- d) Auffällige Atembeschwerden
- e) Motorische Auffälligkeit (z. B. Lähmungserscheinungen)
- f) Unphysiologische, abnormale Körperhaltung

II. Tiere mit nicht oder schwer palpierbaren Tumoren

Im Gegensatz zu den äußerlich palpierbaren Tumoren sind bei innerlich wachsenden Tumoren sowie Tumoren des Blutsystems, des Knochenmarks oder des lymphatischen Systems die Diagnosemöglichkeiten eingeschränkt. Kommt es beim Tumorwachstum zu spezifischen Änderungen von Blut- und anderen physiologischen Werten, stellt deren regelmäßige Überwachung eine sinnvolle Maßnahme dar. Bauchhöhlentumoren bzw. vergrößerte Milz und Lymphknoten können durch Palpation des Abdomens kontrolliert werden. Bei der Etablierung eines

Tumormodells kann die Probesektion eines oder mehrerer Tiere zu bestimmten Zeitpunkten Aufschluss über das Fortschreiten des Tumorwachstums geben. Ebenfalls können bildgebende Verfahren im Zusammenhang mit dem Wachstum von inneren Tumoren hilfreich sein.

Neben den unter Punkt I.4 und I.5 genannten gelten zusätzlich folgende Abbruch-Kriterien:

- massive Verhaltensveränderungen oder neurologische Ausfallerscheinungen (ZNS-Tumoren)
- Aszites
- Blutungen
- Anämie (Hämoglobin < 7 g/dl)
- stark vergrößerte Milz oder Lymphknoten
- anhaltender Durchfall

III. Belastungsbewertung

Der **Grad der Belastung** der Tiere durch das Wachstum von Transplantattumoren ist bei Einhaltung der hier aufgeführten Kriterien mit **mäßig** einzustufen. Das Wachstum von spontanen oder induzierten Tumoren kann - abhängig von ihrer Lokalisation (z. B. Gehirn) - auch zu **erheblicher Belastung** führen. Der **Schweregrad der Belastung** hängt insbesondere von der verwendeten Tumorlinie, ihrer Lokalisation sowie dem Zeitraum des Wachstums ab und ist daher **im Einzelfall nach den oben angegebenen Kriterien abzuschätzen**.

Grundsätzlich sollte bei Versuchen, in denen bei den Tieren mit Tumorwachstum zu rechnen ist, **eine Liste mit Abbruchkriterien** definiert werden, die verpflichtend einzuhalten sind.

Literatur:

CANADIAN COUNCIL ON ANIMAL CARE (CCAC) (1998): Guidelines on choosing an appropriate endpoint in experiments using animals in research, education, testing. Ottawa, Canada.
(www.ccac.ca/en/CCAC_Programs/Guidelines_Policies/GDLINES/ENDPTS/g_endpoints.pdf)

REDGATE E. S., M. DEUTSCH, S. S. BOGGS (1991): Time of death of CNS tumor-bearing rats can be reliably predicted by body weight-loss patterns. Lab. Anim. Sci. 41(3): 269-73.

ULLMAN-CULLERE, M. H. & C. J. FOLTZ (1999): Body condition scoring: A rapid and accurate method for assessing health status in mice. Lab. Anim. Sci. 49(3): 319-23.

WALLACE J. (2000): Humane endpoints and cancer research. ILAR J. 41(2): 87-93.

WORKMAN, P., P. TWENTYMAN, F. BALKWILL, et al. (1998): United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) Guidelines for the welfare of animals in experimental neoplasia (Second Edition, July 1997). British Journal of Cancer 77: 1-10.