

## **Präambel zu den „SOPs im Tierversuchsbereich NRW“**

Sowohl in der biomedizinischen Grundlagenforschung als auch in der angewandten Forschung kann derzeit ohne Gefährdung des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns nicht auf Tierversuche verzichtet werden. In der tierexperimentellen Forschung besteht die zwingende Notwendigkeit, die wissenschaftliche Aussagekraft von Ergebnissen und zugleich einen tierschutzgerechten und verantwortungsvollen Umgang mit Versuchstieren zu gewährleisten. Hohe Tierschutzstandards stellen dabei eine unerlässliche Voraussetzung für qualitativ hochwertige Forschung und eine Vergleichbarkeit der Versuchsergebnisse dar; zudem sind Tierversuche auch aus ethischer Sicht nur zu rechtfertigen, wenn die Qualität der Forschung und damit die Aussagekraft von Forschungsergebnissen sichergestellt sind.

In Deutschland werden durch das Tierschutzgesetz (TierSchG) sowie die auf seiner Grundlage erlassene Tierschutz-Versuchstierverordnung (TierSchVersV) die Voraussetzungen für die Genehmigung und Anforderungen an die Durchführung von Tierversuchen festgelegt. Demnach ist bei der Planung und Durchführung von Tierversuchen das sog. 3R-Prinzip anzuwenden. Ziel des 3R-Prinzips ist es, -wann immer möglich- Tierversuche zu vermeiden (**R**eplacement) und die Zahl der Versuchstiere (**R**eduction) und deren Belastung (**R**efinement) auf das unerlässliche Maß zu beschränken. Neben dem Beitrag zum Tierschutz sind Maßnahmen im Sinne des 3R-Prinzips die Voraussetzung für eine exzellente Qualität in der tierexperimentellen Forschung. Die Umsetzung des 3R-Prinzips ist erklärtes Ziel des 3R-Kompetenznetzwerks NRW.

Im Sinne des 3R-Prinzips wurden zum Zweck des Refinements die hier vorliegenden Standard Arbeitsanweisungen (SOP = Standard operation procedure) durch die Arbeitsgruppe „SOPs im Tierversuchsbereich“ formuliert. Der Arbeitsgruppe gehören Tierschutzbeauftragte von tierexperimentell tätigen Einrichtungen in NRW, verschiedene Vertreter/-innen der Kreisordnungsbehörden sowie Behördenvertreterinnen der Genehmigungsbehörde in Nordrhein-Westfalen (Landesamt für Natur-, Umwelt- und Verbraucherschutz) an.

Die Arbeitsanweisungen dienen Antragstellenden, Tierschutzbeauftragten und Behördenvertreter/-innen als Orientierungshilfe für tierschutzgerechtes Arbeiten; sie dienen zudem der Standardisierung von heute angewandten und allgemein anerkannten Verfahrensweisen und damit der Qualitätssicherung. Die Arbeitsanweisungen sind zur Verwendung im Rahmen der Antragstellung von Tierversuchsvorhaben bestimmt. Eine Verpflichtung der Verwendung besteht nicht, gleichzeitig entbinden diese SOPs nicht von der Pflicht zur Verbesserung der Methoden, die in Tierversuchen angewendet werden. Bei der Auswahl der Methode ist das 3R-Prinzip immer zu beachten und umzusetzen.

Das Vorliegen einer Arbeitsanweisung lässt keinen Rückschluss auf die Eignung des individuellen Eingriffs für das Versuchsvorhaben zu und ist im Antrag durch die antragstellende Person begründet darzulegen (Auswahl der sinnvollsten und schonendsten Methode für das Tier!). Die Wahl des Eingriffs bzw. deren Ausführung muss als Einzelfallentscheidung erfolgen - im Zweifelsfall immer für das Tier.

Bei der Verwendung von Arbeitsanweisungen im Rahmen der Antragstellung auf Genehmigung eines Tierversuchsvorhabens ist die jeweilige Arbeitsanweisung dem Antrag in der jeweils aktuellsten Version als Anlage beizufügen und auf die entsprechende SOP-Nr. und Version unter dem Antragspunkt 1.2.4. zu verweisen. Hierdurch kann die Durchführungsbeschreibung des jeweiligen Eingriffs im Antrag verkürzt dargestellt werden. Abweichungen von den Vorgaben der Arbeitsanweisung sind im Antrag unter 1.2.4. anzugeben und gesondert zu begründen. Bei der Verwendung einer der vorliegenden Arbeitsanweisungen ist zu berücksichtigen, dass die Mindestangaben vollständig gemäß der „Checkliste für notwendige Angaben im Antrag“, welche in der jeweiligen Arbeitsanweisung zu

finden ist, in den Antrag integriert werden müssen. Dies bedeutet u.a. das Injektions- bzw. Blutentnahmevolumenta sowie die jeweiligen Zeitpunkte explizit im Antrag zu spezifizieren sind.

Die Durchführung der Eingriffe erfolgt immer entsprechend der guten Laborpraxis und erfordert eine stressfreie Durchführung (u.a. stressfreie Umgebung, entsprechend eingewiesenes Personal zwecks Stressreduktion, vorbereitende Eingewöhnungs-/Trainingsmassnahmen). Potentielle Komplikationen sowie spezifische Abbruchkriterien bedingt durch die jeweiligen Eingriffe sind im Antrag zu benennen und im Rahmen des versuchsspezifischen Score Sheets für das Versuchsvorhaben zu berücksichtigen.

Die Belastungsbeschreibung und -bewertung des jeweiligen Eingriffs ist nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeitsanweisungen. Diese sind individuell in Abhängigkeit von dem geplanten Versuchsvorhaben im Rahmen des Antrags auf Genehmigung eines Tierversuchsvorhabens anzugeben. Bei der versuchsspezifischen Belastungseinschätzung sind beispielsweise auch die verwendeten Volumina sowie die zeitliche Komponente oder auch Kombinationen von verschiedenen Verfahren zu berücksichtigen.

Die SOPs können von der Homepage des 3R-Kompetenznetzwerk NRW heruntergeladen werden ([www.3r-netzwerk.nrw](http://www.3r-netzwerk.nrw)).

Die Gültigkeit der hier vorliegenden Arbeitsanweisungen beträgt 5 Jahre; danach erfolgt eine erneute Evaluierung. Sollte es innerhalb des Gültigkeitszeitraums wissenschaftliche oder behördliche Hinweise auf eine erforderliche Änderung der jeweiligen SOP geben, ist der verantwortliche Koordinator im 3R-Kompetenznetzwerk NRW zu informieren und veranlasst entsprechendes. Ausgedruckte Arbeitsanweisungen sind datiert, haben eine Gültigkeit von 24h und verlieren danach ihre Gültigkeit.

#### **Haftungsausschluss:**

Die Nutzung und Verwendung der Arbeitsanweisungen erfolgt ausdrücklich auf eigenes Risiko der jeweiligen Nutzer/-innen oder Verwender/-innen.

Haftungsansprüche gegen das 3R-Kompetenznetzwerk NRW, die Arbeitsgruppe „SOPs im Tierversuchsbereich“ sowie die Autoren/-innen für Schäden materieller oder ideeller Art oder Unfälle, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der Arbeitsanweisung bzw. durch die fehlerhafte Nutzung verursacht wurden, sind grundsätzlich ausgeschlossen. Schadenersatzansprüche gegen die zuvor genannten sind daher ausgeschlossen.

Die Arbeitsanweisungen inklusive aller Inhalte wurden mit größter Sorgfalt erarbeitet und Quellenangaben wurden nach bestem Wissen und Gewissen zitiert. Gleichwohl übernehmen das 3R-Kompetenznetzwerk NRW, die Arbeitsgruppe „SOPs im Tierversuchsbereich“ sowie die Autoren/-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 vom 3R-Kompetenznetzwerk NRW, der Arbeitsgruppe „SOPs im Tierversuchsbereich“ sowie den Autoren/-innen übernommen werden.

Alle auf dieser Internetpräsenz verwendeten Texte, Fotos und grafischen Gestaltungen sind urheberrechtlich geschützt. Sollten Sie Teile hiervon verwenden wollen, wenden Sie sich bitte an den Seitenbetreiber. Er wird dann gegebenenfalls den Kontakt zum Urheber oder Nutzungsberechtigten herstellen

<b>Standard Operating Procedure SOP</b>	Seite 1 von 4
<b>Telemetrische Blutdruckmessung (Maus)</b>	SOP-Nr.: <input type="text" value="33"/> Version: <input type="text" value="1"/>
Autor+*in: Arbeitsgruppe „SOPs im Tierversuchsbereich“ NRW	Datum: <input type="text" value="14.04.2023"/>

SOP	<input checked="" type="checkbox"/> Neuerstellung <input type="checkbox"/> Änderung der SOP-Nr. Gründe für Änderung:
Revisionshistorie:	
Ziel der SOP:	Dieses Protokoll beschreibt die telemetrische Blutdruckmessung bei der Maus.
Spezies	Maus
Durchführende Personen:	<input checked="" type="checkbox"/> Sachkunde gemäß TierSchVersV §16 i. V. m. Anl.1 Abschn.3 <input checked="" type="checkbox"/> operativer Eingriff <input type="checkbox"/> nicht-operativer Eingriff <input type="checkbox"/> Sachkunde gemäß TierSchVersV §2 i. V. m. Anl.1 Abschn.2 <input checked="" type="checkbox"/> Sachkunde gemäß TierSchVersV §17(2) Information des Nationalen Ausschusses: <a href="https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10357-017-3212-2.pdf">https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10357-017-3212-2.pdf</a>
Methode:	Telemetrische Blutdruckmessung bei der Maus
Prinzip der Methode:	Implantation von kommerziell erhältlichen Telemetriesendern zur kontinuierlichen Messung des Blutdrucks.
Benötigte Materialien/Geräte:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trockenrasierer/Schermaschine</li> <li>- Hautdesinfektionsmittel</li> <li>- Augensalbe bzw. Tränenersatzflüssigkeit.</li> <li>- Operationsbesteck inkl. Mikroclip (steril)</li> <li>- Druckaufnehmer in einer vom Hersteller angegebenen und für den Zweck angemessenen Größe unter Berücksichtigung des Gewichtes des Tieres (steril; das verwendete Modell ist im Tierversuchsantrag anzugeben)</li> <li>- Nahtmaterial (steril) oder Wundklammern</li> <li>- telemetrischer Radiotransmitter (in einer vom Hersteller angegebenen und für den Zweck angemessenen Größe unter Berücksichtigung des Gewichtes des Tieres (steril; das verwendete Modell ist im Tierversuchsantrag anzugeben)</li> <li>- telemetrische Empfängerplatte (das verwendete Modell ist im Tierversuchsantrag anzugeben)</li> <li>- Heizkissen/-matte oder ähnliche Vorrichtung zur adäquaten Wärmezufuhr</li> <li>- Empfohlen: Temperaturmessvorrichtung (bei mittel- bis langfristigen Narkosen &gt; 30min.)</li> </ul>

<b>Standard Operating Procedure SOP</b>	Seite <b>2</b> von <b>4</b>
<b>Telemetrische Blutdruckmessung (Maus)</b>	SOP-Nr.: <input type="text" value="33"/> Version: <input type="text" value="1"/>
Autor+*in: Arbeitsgruppe „SOPs im Tierversuchsbereich“ NRW	Datum: <input type="text" value="14.04.2023"/>

Substanzen:	-NaCl (0,9%)
Min/Max Menge:	-
Methodenbeschreibung:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Käfig mit der Maus wird an den Versuchsort transferiert.</li> <li>2. Die Maus wird auf ihr Allgemeinbefinden untersucht, um die Narkosetauglichkeit festzustellen.</li> <li>3. Einleitung einer adäquaten Narkose (Injektions- oder Inhalationsnarkose gemäß entsprechender SOP) unter Berücksichtigung einer adäquaten Analgesie (postoperative Analgesie ist zu berücksichtigen). Beginn und Ende der Narkose sind zu dokumentieren. Die Narkoseüberwachung erfolgt gemäß der SOP-Nr. 19 (Narkoseüberwachung Maus).</li> <li>4. Platzierung des Tieres auf einer adäquaten Unterlage. Während der gesamten Operation ist das Tier zu wärmen und eine Körpertemperatur des Tieres von 37,0-38,0°C sicherzustellen. Eine Hypo- bzw. Hyperthermie ist durch entsprechende Maßnahmen zu vermeiden.</li> <li>5. Scheren, reinigen und desinfizieren des Operationsfeldes sowie Applikation von Augensalbe bzw. Benetzung der Augen mittels Tränenersatzflüssigkeit in angemessenen Zeitintervallen, die ein Austrocknen der Cornea während der Narkose zu verhindern.</li> <li>6. Nach dem Eintritt des chirurgischen Toleranzstadiums (siehe SOP-Nr. 19 (Narkoseüberwachung Maus)) erfolgt ein Schnitt im ventralen Halsbereich. Die rechte oder linke Arteria carotis wird aufgesucht, präpariert und deren distales Ende wird ligiert. Dabei ist auf die Unversehrtheit des nahe an der Arterie verlaufenden N. vagus zu achten. Das proximale Ende wird mit einem Mikroclip abgeklemmt und ein kleiner Schnitt orthogonal in die Gefäßwand gesetzt, um das Lumen zu eröffnen. Hierdurch wird der Druckaufnehmer in das Gefäß eingelegt und mit um das Gefäß gelegten Fäden (bspw. 6-0 Fäden) fixiert. Es ist darauf zu achten, dass kein zu weiter Vorschub des Katheters / Druckaufnehmers erfolgt!</li> <li>7. Der Mikroclip wird entfernt und der telemetrische Radiotransmitter, der mit dem Druckaufnehmer verbunden ist, durch einen subkutanen Tunnel in eine durch stumpfe Dissektion geformte subkutane Tasche in der Flanke des Tieres platziert. Für eine bessere Gleitfähigkeit des Senders kann zuvor mit 0,9% NaCl gespült werden.</li> <li>8. Danach wird der Einschnitt in Abhängigkeit von der Länge des Schnitts mit mehreren Einzelknopfheften vernäht (bspw. 5/0</li> </ol>

<b>Standard Operating Procedure SOP</b>	Seite <b>3</b> von <b>4</b>
<b>Telemetrische Blutdruckmessung (Maus)</b>	SOP-Nr.: <input type="text" value="33"/> Version: <input type="text" value="1"/>
Autor+*in: Arbeitsgruppe „SOPs im Tierversuchsbereich“ NRW	Datum: <input type="text" value="14.04.2023"/>

	<p>Nadel-Faden-Kombination) oder mit Wundklammern verschlossen.</p> <p>9. Während der Aufwachphase wird das Tier überwacht und ggf. gewärmt. Nach vollständigem Erwachen wird die Maus wieder zurück in den Käfig gesetzt.</p> <p>10. Die postoperative Analgesie erfolgt entsprechend den in der jeweiligen Versuchsgenehmigung gemachten Angaben.</p> <p>11. Nach einer geeigneten Erholungsphase (siehe Tierversuchsantrag) werden die Käfige der Tiere auf telemetrische Empfängerstationen (Einzelhaltung) platziert und der Blutdruck wird alle 5 Minuten aufgezeichnet. Die Tiere können sich in dieser Zeit frei in Ihrem Käfig bewegen.</p> <p>12. Die Aufzeichnung des Blutdrucks erfolgt über einen bestimmten Zeitraum (siehe Tierversuchsantrag).</p>
Kontrollen/Dokumentation:	<p>Die Kontrolle erfolgt am Tag der OP zweimal im Abstand von max. 4 Stunden sowie zweimal pro Tag an den beiden folgenden Tagen. Ab Tag 3 erfolgt die Kontrolle gemäß versuchsspezifischem Score Sheet der Versuchsgenehmigung bzw. den Angaben im Tierversuchsantrag.</p> <p>Das Score Sheet ist anzuwenden.</p> <p>Das Experiment ist entsprechend der jeweiligen Versuchsgenehmigung zu protokollieren (inkl. Scoring der Tiere). Die Dokumentation ist bis 5 Jahre nach Versuchsende aufzubewahren.</p>
Literatur:	Ahadzadeh et al., Am J Physiol Renal Physiol. (2018) Sep 12. doi: 10.1152/ajprenal.00149.2018.
Varianten:	-Die Implantation des Druckaufnehmers bzw. des Radiotransmitters kann auch in umgekehrter Reihenfolge erfolgen.
Sonstiges:	-
Checkliste für notwendige Angaben im Antrag:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Namentliche Nennung der Methode</li> <li>- Angabe der SOP-Nr.</li> <li>- Zeitpunkt(e) der Durchführung (OP und Messung(en))</li> <li>- Begründung für die Wahl der Methode</li> <li>- Begründung und Beschreibung der versuchsspezifischen Haltungsbedingungen (Einzelhaltung)</li> <li>- Methodenspezifische Kriterien sind im Score Sheet zu berücksichtigen</li> <li>- Im Bedarfsfall (bspw. bei länger andauernden Narkosen): Applikationsintervall von Augensalbe bzw. der Tränenersatzflüssigkeit</li> </ul>

<b>Standard Operating Procedure SOP</b>	Seite <b>4</b> von <b>4</b>
<b><i>Telemetrische Blutdruckmessung (Maus)</i></b>	SOP-Nr.: <input type="text" value="33"/> Version: <input type="text" value="1"/>
Autor+*in: Arbeitsgruppe „SOPs im Tierversuchsbereich“ NRW	Datum: <input type="text" value="14.04.2023"/>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verwendete Anästhesie (ggf. mit Verweis auf die SOP) sowie die intra- und postoperative Analgesie</li> <li>- Zeitraum der Erholungsphase zwischen OP und Beginn der Blutdruckmessung</li> <li>- Dauer der Blutdruckmessung</li> <li>- Angabe des verwendeten Modells des Druckaufnehmers (inkl. Größe), des telemetrischen Radiotransmitters (inkl. Größe und Gewicht) und der telemetrischen Empfängerplatte</li> <li>- Bei der Verwendung von nicht-resorbierbarem Nahtmaterial oder Wundklammern ist die Entfernung dieser unter Angabe des Zeitpunktes zu erläutern</li> </ul>
--	---