



Gute Forschung mit weniger Tierversuchen

Replace

Reduce

Refine





Im Dienste der Wissenschaft und der Versuchstiere

Ganz ohne Tierversuche geht es noch nicht. Trotz grosser Anstrengungen in der Vergangenheit sind einige auch heute noch unerlässlich. Es gibt Forschungsfragen, die nur mit Hilfe von Tierversuchen zu beantworten sind. Manche Tierversuche sind auch durch das Gesetz vorgeschrieben, etwa um die Gefährlichkeit von Chemikalien zu prüfen.

Hier setzt die Stiftung Forschung 3R an: Sie möchte Tierversuche wo immer möglich durch andere, versuchstierfreie Methoden ersetzen (Replace), die Anzahl Tierversuche auf ein Minimum beschränken (Reduce) oder die Belastung der Versuchstiere bei der Haltung und im Experiment so klein wie möglich halten (Refine). Alle 3R zusammen sind wertvoll im Sinne des Tierschutzes. Sie führen aber auch zu besseren Forschungsergebnissen. Die Stiftung verfolgt die Ziele der 3R, indem sie Forschung in dieser Richtung finanziell unterstützt.

Seit ihrer Gründung vor 20 Jahren beweist die Stiftung beispielhaft, was bewegt werden kann, wenn sich vermeintliche Gegner an einen Tisch setzen und mit Hilfe konkreter Projekte gemeinsame Ziele verfolgen: In der Stiftung sind Industrie, Behörden, Wissenschaft und Tierschutz in einmaliger Weise vereint.

Die Bilanz kann sich sehen lassen: Über 100 Forschungsprojekte wurden in den letzten 20 Jahren mit insgesamt über 14 Millionen Franken unterstützt. Daraus sind zahlreiche Publikationen hervorgegangen, die von der Kreativität der Forscher für Verbesserungsmöglichkeiten auf dem Gebiet der Tierversuche zeugen und die dank Internet weltweit greifbar sind.

Es gibt allerdings noch viel zu tun. Das zeigt allein die Tatsache, dass die Zahl der Tierversuche wieder ansteigt, nachdem sie während 20 Jahren laufend gesunken ist. Die Stiftung Forschung 3R wird daher auch in Zukunft Forschungsarbeiten fördern, welche geeignet sind, Tierversuche zu ersetzen sowie die Zahl und die Belastung der Tiere zu reduzieren. Im Dienste des Tierschutzes und der Wissenschaft.

Christine Egerszegi-Obrist, Nationalrätin,
Vizepräsidentin der Stiftung Forschung 3R

- Einführung**
- 4 Ausblick mit Herausforderungen
- Ethik**
- 6 Das Dilemma beim Tierversuch
- Tierschutz**
- 7 Es gibt noch viel zu tun
- 3R-Rundschau**
- 8 Highlights aus 20 Jahren Forschungsförderung
- Replace**
- 12 Methoden ohne Versuchstiere haben ihre Grenzen
- Reduce**
- 14 So wenig wie möglich, so viel wie nötig
- Refine**
- 16 Die Belastung der Tiere vermindern
- Schmerzbehandlung**
- 18 Weniger Schmerz, aussagekräftigere Tierversuche
- Gentechnisch veränderte Tiere**
- 20 Begehrte gentechnisch veränderte Tiere und Tiermodelle
- Versuche mit Primaten**
- 22 Umstrittene Versuche mit Affen
- Computermethoden**
- 24 Computermäuse statt Mäuse
- Nichtinvasive Verfahren**
- 25 «Einsparungen bis zu 80 Prozent»
- 3R-Gedanke in der Praxis**
- 26 Die Umsetzung ist entscheidend
- Aus- und Weiterbildung**
- 28 Gut ausgebildetes Personal macht bessere Tierversuche
- Internationales Netzwerk**
- 30 Globalisierung auch bei 3R
- 20 Jahre Stiftung Forschung 3R**
- 32 Eine Vision zeitigt Erfolge
- Dialogplattform 3R**
- 34 Stimmen aus Behörde, Tierschutz, Industrie und Wissenschaft

Diese Broschüre entstand aus Anlass des 20-jährigen Bestehens der Stiftung Forschung 3R

Redaktionsgruppe:
Ernst Diener, Franz Paul Gruber, Adrian Heuss,
Peter Maier, Ursula Moser, Heinz K. Müller

Layout: Continue AG, Konzept: advocacy AG

Bildnachweis:
© RDS/Wellcome Trust Photography Library, iStock
International, Corbis Corporation, Christoph Gmuender,
Bilder Seite 9-11, 20: zur Verfügung gestellt

Die Zitate beziehen sich auf das Tierschutzgesetz
vom 16. Dezember 2005 (TSchG; BBl 2006 327, SR 455),
das bei Drucklegung noch nicht in Kraft war.

Herausgeber:
Stiftung Forschung 3R
Postfach 1372
CH-3110 Münsingen
Tel ++41 31 722 08 30
Fax ++41 31 721 70 80
E-Mail: secretary.3r@bluewin.ch
www.forschung3r.ch

Ausblick mit Herausforderungen

In den vergangenen Jahrzehnten hat die Zahl der Versuchstiere in der Schweiz um 80 Prozent abgenommen. Zu diesem Erfolg hat das 3R-Prinzip (Replace, Reduce, Refine) massgeblich beigetragen. Dennoch besteht kein Grund, sich mit dem Erreichten zu begnügen.

Beim Thema Tierversuch geraten die meisten Menschen in ein Dilemma: Einerseits möchten viele Menschen, dass Grundlagenforschung betrieben wird, dass wirksame Arzneimittel entwickelt werden und die Sicherheit von Chemikalien gewährleistet wird. Andererseits will niemand, dass Tiere deshalb Angst, Stress und Schmerzen erleiden müssen. Deshalb stellen sich Fragen: Braucht es dafür so viele Tiere? Können Tierversuche so durchgeführt werden, dass die Tiere weder Stress noch Schmerz verspüren? Geht es allenfalls ohne Tiere? Genau diese drei Fragen führen zum 3R-Prinzip. In der vorliegenden Broschüre wird es erläutert und Anwendungen werden aufgezeigt.

In den Jahren 1983 bis 2000 hat die Zahl der Versuchstiere in der Schweiz von rund zwei Millionen auf eine halbe Million abgenommen. Eine Abnahme von fast 80 Prozent. Zu diesem Erfolg hat das 3R-Prinzip massgeblich beigetragen. Al-

lerdings besteht kein Grund, sich mit dem Erreichten zu begnügen, denn seit dem Jahre 2001 nimmt die Anzahl Versuchstiere in der Schweiz und in Europa wieder leicht zu. Gründe dafür dürften die zunehmende biomedizinische Forschungstätigkeit an Hochschulen und in der pharmazeutischen Industrie sein, aber auch verschärfte Sicherheitsanforderungen an Medikamente und Chemikalien.

Schwierig umzusetzende Vision

Fachleute meinen, dass eine weitere Senkung der Versuchstierzahlen und insbesondere der Belastung der Tiere im Versuch immer noch möglich, aber schwieriger zu erreichen ist als in der Vergangenheit, denn naheliegende 3R-Lösungen wurden bereits realisiert. Zum Beispiel: Im Bereich der Toxizitätsprüfung – das sind Tests zur Prüfung der Schädlichkeit von Stoffen – wurden in Europa in den letzten Jahren verschiedene Möglichkeiten für den Verzicht auf Tierversuche erarbeitet und realisiert. «Die

Vision einer tierversuchsfreien Welt oder zumindest die Vision, die Versuche ohne Belastung für die Tiere durchzuführen, ist deshalb heute schwieriger umzusetzen als je zuvor», erklärt Hugo Wick, Präsident der Stiftung Forschung 3R. «Umso mehr muss der 3R-Gedanke vermehrt in der Grundlagenforschung verankert werden.»

Tierversuche: Was sagt das Gesetz?

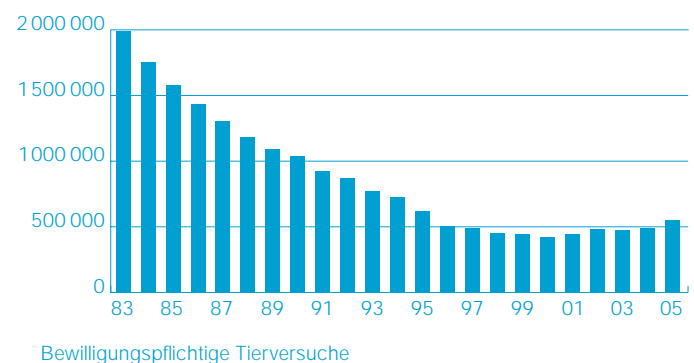
Als Tierversuch gilt jede Massnahme, bei der lebende Tiere verwendet werden mit dem Ziel: (1.) eine wissenschaftliche Annahme zu prüfen, (2.) die Wirkung einer bestimmten Massnahme am Tier festzustellen, (3.) einen Stoff zu prüfen (mit Ausnahmen), (4.) Zellen, Organe oder Körperflüssigkeiten zu gewinnen oder zu prüfen, (5.) artfremde Organismen zu erhalten oder zu vermehren, (6.) der Lehre sowie der Aus- und Weiterbildung zu dienen (Art. 3 Bst. c TSchG). Wer Tierversuche durchführen will, benötigt eine Bewilligung der zuständigen kantonalen Behörde (Art. 18 Abs. 1 TSchG).

Tierversuchsstatistik

Im Jahre 2005 wurden in der Schweiz über 500 000 Tiere für Versuche verwendet. Der überwiegende Teil dieser Versuche steht im Zusammenhang mit der menschlichen Gesundheit, zunächst in der Grundlagenforschung (33 Prozent aller Versuchstiere), dann bei der Arzneimittelforschung (52 Prozent). Bevor ein neues Produkt oder ein Medikament zum Gebrauch zugelassen wird, sind Sicherheits- und Qualitätskontrollen gesetzlich vorgeschrieben (10 Prozent). Neun von zehn Versuchstieren sind Nager (Mäuse und Ratten). Rund vier Prozent erleiden bei den Versuchen eine hohe Belastung (Schweregrad 3).

www.bvet.admin.ch/tv-statistik

Tierversuche in der Schweiz (Anzahl Tiere von 1983 bis 2005)





Eine weitere Senkung der Versuchstierzahlen ist möglich, aber schwieriger zu erreichen als in der Vergangenheit. Umso mehr muss der 3R-Gedanke in der Grundlagenforschung verankert werden.

Die beiden Pioniere des
3R-Prinzips: William
Russell und Rex Burch



Das 3R-Prinzip

Es klingt heute selbstverständlich, was die beiden englischen Forscher William Russell und Rex Burch 1959 über Tierversuche zu sagen hatten. Aber damals waren sie Pioniere. Ihr Wunsch war ein humanes Verhältnis zwischen Mensch und Tier. «Humane Wissenschaft ist gute Wissenschaft und der beste Weg, um dies zu erreichen, ist die rigorose Anwendung der 3R», sagte einst Rex Burch. Und: «Der 3R-Gedanke sollte als eine Chance betrachtet werden und nicht als Gefahr.» Auf dieser Grundlage entwickelten Russell und Burch das Konzept der 3R (Replace, Reduce, Refine).

Das Konzept beschreibt knapp und klar, was bei der Planung eines Tierversuchs zu beachten ist. Das Gebot Replace (ersetzen, vermeiden) verlangt von den Forschenden und den Bewilligungsbehörden Überlegungen zum Sinn des Versuchs. Sie müssen sich Rechenschaft ablegen, ob der Versuch wirklich nötig ist und nicht durch eine Methode ohne Tiere ersetzt werden kann.

Ist der Versuch notwendig und unerlässlich im Sinne des Tierschutzgesetzes, muss nach dem zweiten Gebot Reduce (reduzieren) die Zahl der benötigten Tiere möglichst tief gehalten werden. Als drittes Gebot fordert Refine (verfeinern), dass die schliesslich im Versuch verwendeten Tiere so wenig wie möglich belastet werden.

Es dauerte einige Zeit, bis das 3R-Prinzip breitere Anwendung fand. Nicht zuletzt der Druck von Tierschützern führte Ende der 70er-Jahre zum Umdenken. Bis heute ist der 3R-Gedanke in allen entwickelten Ländern noch nicht selbstverständlich, aber weit verbreitet.

Das Dilemma beim Tierversuch

Eigentlich sind alle Menschen gegen Tierversuche. Aber ebenso möchten alle Menschen, wenn sie krank sind, sichere Medikamente erhalten sowie im Alltag mit ungefährlichen Chemikalien in Kontakt kommen. Ohne Tierversuche geht das nicht. Wie gehen wir mit diesem Dilemma um?

Gegenüber einem Tierversuch kann der Mensch eine kategorische oder eine pragmatische Einstellung einnehmen. Radikale Tierschützer lehnen Tierversuche kategorisch ab, weil sie Tiere als gleichberechtigte Wesen ansehen. Die pragmatische Sicht hingegen stellt das Wohlergehen des Menschen über das Leiden der Tiere, womit der Tierversuch legitimierbar wird. Dieser zweite Ansatz ist heute gesetzlich verankert. Ein Tierversuchsleiter hat indessen immer noch die Pflicht, vor jedem Versuch eine Güterabwägung vorzunehmen, indem er das Leiden der Tiere dem zu erwartenden Erkenntnisgewinn gegenüberstellt. Kommt er in dieser Analyse zum Schluss, der Nutzen überwiege, so kann er den Versuch rechtfertigen.

Keine Versuche für Kosmetika

Der erwartete Nutzen eines Versuchs muss umso höher sein, je stärker das Tier belastet wird und je mehr Tiere in einem einzelnen Versuch benötigt werden. In der

Schweiz werden daher zum Beispiel im Zusammenhang mit Kosmetika keine Tierversuche durchgeführt, da es sich bei Lippenstift und Co. um Luxusgüter handelt, deren Verwendung keinen wesentlichen Nutzen für den Menschen darstellt. Schwieriger wird die Beurteilung bei der Grundlagenforschung, denn es liegt in der Natur der Sache, dass Forscher keine Garantien für einen Erkenntnisgewinn abgeben können. Aber medizinischer Fortschritt ist – trotz grosser Fortschritte im Bereich der Forschung für Alternativen zum Tierversuch – heute nach wie vor oft nur um den Preis von Tierversuchen zu erreichen. Das Ziel muss daher lauten, dass das einzelne Tier bei Versuchen so wenig wie möglich leidet und dass die Zahl der benötigten Versuchstiere so weit wie möglich reduziert wird. Das Recht, das der Mensch sich nimmt, Tiere zu nutzen, ist mit der Pflicht gekoppelt, dies nur nach guter Güterabwägung im begründeten Einzelfall zu tun.

Solche ethischen Überlegungen gelten allerdings nicht in allen Ländern dieser Welt. Denn die Einstellung des Menschen gegenüber Tieren wird beeinflusst durch Kultur, Religion oder Erziehung. Daher beantworten andere Kulturen die gleichen Fragen zu Tierversuchen unterschiedlich.

Ethische Leitplanken

Manche Organisationen, Hochschulen und Firmen der pharmazeutischen Industrie verpflichten ihre Mitarbeiter zur Einhaltung ethischer Richtlinien bei der Durchführung von Tierversuchen. Ethische Richtlinien wurden unter anderem von den Akademien der Wissenschaften Schweiz erarbeitet. Darin wird explizit das 3R-Prinzip festgehalten. Zudem befassen sich verschiedene Kommissionen mit dem Thema, etwa die Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich (EKAH) und die Eidgenössische Kommission für Tierversuche (EKTV).

www.samw.ch

Ein Fall von ethischer Ambivalenz

Der Tierversuch stellt uns vor die Frage, wie wir Menschen uns zu den Tieren stellen. Schon in der Antike waren sich die Philosophen uneinig über den Status unserer «Mitgeschöpfe»: Während einige die Intelligenz der Tiere hervorhoben, glaubten andere wie Seneca, dass der Mensch einzigartig und damit besser zu stellen sei als die Tiere. Später sahen manche Philosophen in Tieren blosse Maschinen: Dadurch vergrösserte sich die Kluft zwischen Mensch und Tieren. Mit der Evolutionstheorie dage-

gen verringerte sich diese Kluft, da sie die Verwandtschaft zwischen allen Lebewesen in den Vordergrund rückte.

In diesen Zwiespalt begibt sich auch heute noch ein Forscher, der Tierversuche macht. Doch er wird in seiner Auseinandersetzung über die ethische Zulässigkeit eines Tierversuchs nicht allein gelassen: Der gesetzliche Rahmen in der Schweiz ist einer der strengsten weltweit und basiert auf der Philosophie der 3R. Diese Philosophie ist notwendig. Man sollte aber nicht der Illusion erliegen, die Tierversuche würden eines Tages dank 3R überflüssig sein. Denn auch die Wissenschaft wird die ethischen Ambivalenzen des Tierversuchs nicht aus der Welt schaffen können.

Alexandre Mauron, Universität Genf



«Man darf nicht der Illusion erliegen, mit viel Reduktion werde der Tierversuch eines Tages überflüssig.»

Es gibt noch viel zu tun

Einiges wurde erreicht im Bereich Tierschutz in den letzten Jahrzehnten. Trotzdem geht den Tierschützern die Arbeit nicht aus. Insbesondere bei der Haltung der Tiere und bei der Umsetzung der 3R-Methoden in die Praxis gibt es noch Verbesserungspotenzial.

Viele Tierschutzorganisationen anerkennen, dass sich die Situation der Versuchstiere in der Schweiz in den letzten 20 Jahren verbessert hat. Sie sind aber ebenso davon überzeugt, dass dies noch nicht genügt. In vielen Bereichen sind weitere Verbesserungen möglich und nötig, zum Beispiel bei der Tierhaltung: Die Art der Haltung bewirkt bei einer Mehrheit der Tierversuche die grössere Einschränkung und damit Belastung für

das Tier als der Versuch selbst. Bei falscher Haltung kann es zu Verhaltensstörungen kommen, auch das Immunsystem der Tiere kann sich verändern.

An Bedürfnissen der Tiere orientieren
Schweizer Tierschützer fordern daher eine Versuchstierhaltung, die sich so weit wie nur möglich an den natürlichen Bedürfnissen der Tiere orientiert. Dies setzt eine genaue Kenntnis der Haltungsan-

sprüche der Tierart voraus und viel Einfühlungsvermögen der Verantwortlichen. Bei sozialen Tierarten ist es wichtig, auf die Gruppenhaltung zu achten und immer wieder zu überprüfen, ob die Gruppe sich verträgt. Bei grösseren Tieren sind Bewegung und Auslauf wichtig. Zu achten ist auch auf ein günstiges Raumklima: auf Beleuchtung, Temperatur, Luftfeuchtigkeit oder Lärmpegel.

Alternativen zu Tierversuchen: Wo stehen wir heute?

Nach 20 Jahren Stiftung Forschung 3R ist es an der Zeit für eine Bestandesaufnahme: Über die Hälfte aller in diesem Zeitraum geförderten Projekte war geeignet, die Zahl verwendeter Tiere zu reduzieren. Mit wenigen Ausnahmen waren diese Projekte in der Grundlagenforschung angesiedelt. Trotzdem steigen die Tier-

zahlen in der Grundlagenforschung an. Und weil es letztlich eine unzulässige Reduzierung auf den genetischen Hintergrund darstellt, der die Einbeziehung von Psyche, Umweltfaktoren und Ernährung allzu sehr vernachlässigt.



«Erfreulicherweise wurden immer wieder innovative experimentelle Ansätze gefördert, die geeignet sind, Tierversuche – auf lange Sicht – zu ersetzen.»

zahlen in der Grundlagenforschung an. Machen wir in der Stiftung etwas falsch? Oder wären die Tierzahlen ohne die Projekte der Stiftung Forschung 3R viel stärker angestiegen? Wir können es nur vermuten. Sollen wir gezielt die Fachgebiete, die für den Anstieg der Versuchstierzahlen verantwortlich sind, zum Forschungsschwerpunkt erklären? Oder sollte die Stiftung einfach mal das Nachdenken fördern? Z.B. darüber, dass mit noch so vielen gentechnisch veränderten Mäusen keine validen Krankheitsmodelle für den Menschen geschaffen werden können, weil die Gene bei Mensch und Maus nicht zwangsläufig die gleiche Infor-

mation beinhalten. Und weil es letztlich eine unzulässige Reduzierung auf den genetischen Hintergrund darstellt, der die Einbeziehung von Psyche, Umweltfaktoren und Ernährung allzu sehr vernachlässigt.

Erfreulicherweise wurden immer wieder innovative experimentelle Ansätze gefördert, die geeignet sind, Tierversuche – auf lange Sicht – zu ersetzen. Doch oft sollte die Umsetzung noch besser funktionieren. Die Stiftung förderte z.B. aktiv das Know-how, um rekombinante Antikörper herzustellen, völlig ohne Tiere. Das Problem ist wissenschaftlich gelöst. Doch im Laboralltag werden nach wie vor Kaninchen immunisiert, die Methode wird nicht angewendet.

—
Franz Gruber, Universität Konstanz/Zeitschrift ALTEX

Highlights aus 20 Jahren Forschungsförderung

Seit der Gründung der Stiftung Forschung 3R im Jahre 1987 hat die Stiftung über 100 Forschungsprojekte unterstützt. Diese Projekte hatten zum Ziel, Methoden zu entwickeln, die mit weniger oder gar ohne Versuchstiere auskommen und welche die Haltung der Versuchstiere verbessern. Viele Projekte waren von Erfolg gekrönt. Zahlreiche Forscherinnen und Forscher haben sich dafür eingesetzt,

eine Auswahl ist unten auf dieser Seite dargestellt. Auf den folgenden Seiten werden neun erfolgreiche Projekte vorgestellt, welche durch die Stiftung Forschung 3R unterstützt wurden. Die Projekte reichen von der Suche nach Schmerzgenen bis zur Entwicklung einer Fütterungsmethode für Zecken, die dadurch auf Membranen anstatt auf Wirtstieren gehalten werden.

Detaillierte Infos zu diesen und allen anderen von der Stiftung unterstützten Projekten finden sich unter:
www.forschung3R.ch (Projektverzeichnis)

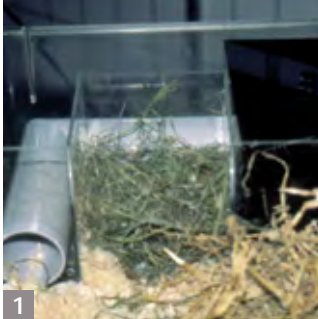


V. l.: Felix Wolf, Cornell University (US), Paolo Cinelli, Universität Zürich, Paul Flecknell, CBC, Newcastle University (UK), Hanno Würbel, Justus-Liebig-Universität Giessen (DE)

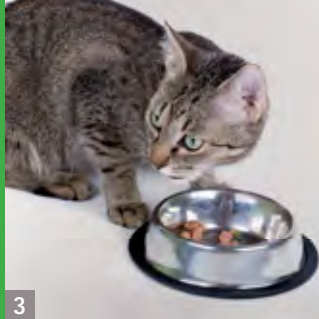
V. l.: Eva Waiblinger, Schweizer Tierschutz, Basel, Andrew Hemphill, Universität Bern, Peter Brügger, Novartis Pharma AG, Basel, Paul Honegger, Universität Lausanne

V. l.: R. Geoff Richards, AO Stiftung, Davos, Marianne Geiser Kamber, Universität Bern, Nicolau Beckmann, Universität Basel/Novartis Pharma AG, Thomas Kröber, Universität Neuenburg

Bessere Box. Wenn die Box mehr als Einstreu enthält, sind die Tiere besser beschäftigt und entwickeln weniger stereotypes Verhalten.



1



3



2



3

Schmerzen erkennen. Bei einigen Tieren ist es schwierig, festzustellen, ob sie tatsächlich leiden: Kaninchen etwa verstecken ihren Schmerz zum Teil absichtlich (Bild links). Bei Katzen kann ein unsauberes Fell darauf hinweisen, dass sie Schmerzen erleiden (Bild oben).

Schmerzgene aufspüren. Die Forscher untersuchten mit Hilfe von Genchips insgesamt 130 Gene, welche im Zusammenhang stehen mit Schmerz und Angst (Bild Microarray).

1 Kleine Veränderungen – grosse Wirkung

Durch geringe Verbesserungen in der Tierhaltung kann die Entstehung von stereotypem Verhalten wie stetem Nagen am Gitter vermindert oder gar verhindert werden. Dazu gehört die so genannte «Anreicherung» der Käfige mit Beschäftigungs- und Rückzugsmöglichkeiten für die Tiere, aber auch, dass man auf das Sozialverhalten der Tiere Rücksicht nimmt. Bei mongolischen Rennmäusen zum Beispiel dürfen Jungtiere nicht zu früh von ihren Familien getrennt werden. Die Autoren der Studie fanden, dass Jungtiere erst von ihrer Familie getrennt werden sollten, nachdem die Mutter die nächste Generation geworfen hat.

www.forschung3r.ch
Projektverzeichnis: 58-97

2 Auf der Suche nach den Schmerzgenen

Forscher gehen davon aus, dass gewisse Gene ihre Aktivität erhöhen oder vermindern, sobald ein Organismus Schmerz empfindet. Forscher suchen deshalb im Erbgut nach diesen Genen. Die Entdeckung und die Beschreibung solcher Gene würden die Schmerzerkennung und die -behandlung bei Versuchstieren womöglich stark vereinfachen: Schmerzlindeckernde Medikamente könnten den Tieren zur richtigen Zeit und in der richtigen Dosis verabreicht werden.

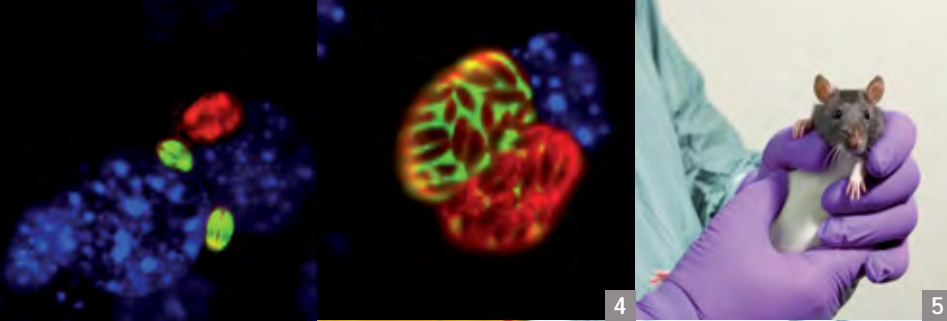
www.forschung3r.ch
Projektverzeichnis: 96-05

3 Schmerzen beim Versuchstier erkennen

Das Wohlbefinden der Tiere im Versuch ist ein zentrales Anliegen. Deshalb ist es wichtig, Leiden und Schmerzen frühzeitig zu erkennen. Dies kann nur von gut ausgebildeten und erfahrenen Personen erwartet werden. Die Schulung von angehenden Versuchsleitern scheitert aber oft am Mangel an aussagekräftigem Bildmaterial. Deshalb wurde ein Lernprogramm entwickelt, das im Internet zugänglich ist. Mit diesem Programm können Personen lernen, welche Verhaltensweisen beim Tier auf Schmerz oder Stress hindeuten.

www.ahwla.org.uk
<http://3r-training.tierversuch.ch>

www.forschung3r.ch
Projektverzeichnis: 88-03, 71-00

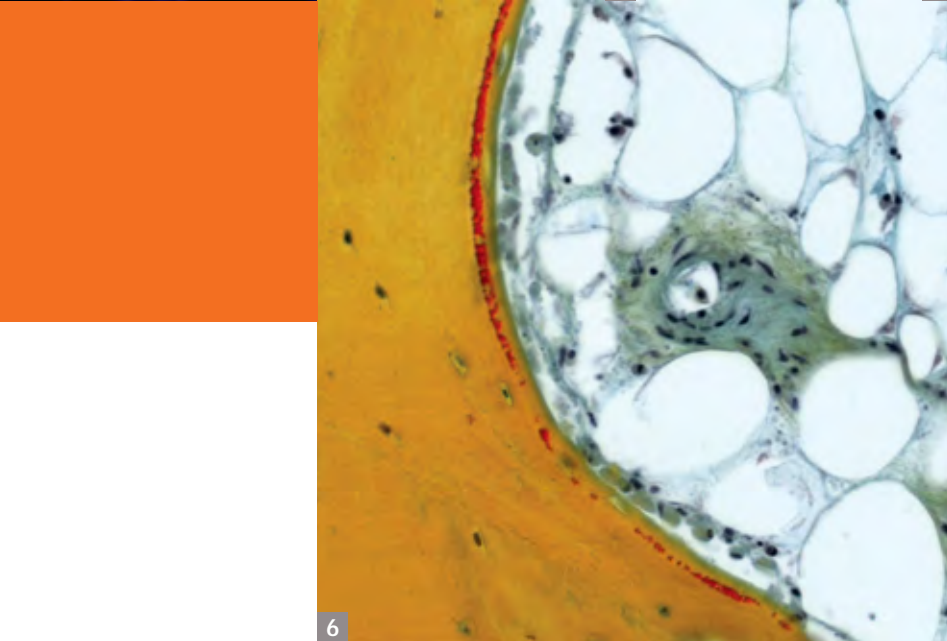


4

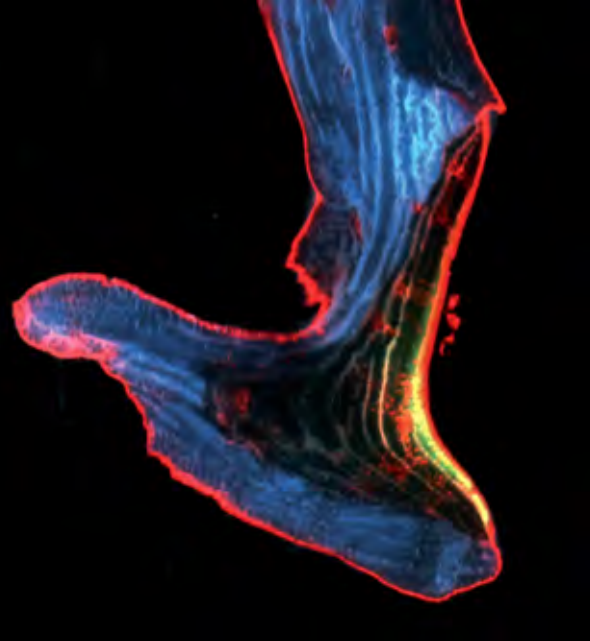
5

Darmzellen verwenden. Erreger von Tierseuchen in Zellen untersuchen statt in den tatsächlichen Zwischenwirten Hund und Katze (Parasiten sind rot gekennzeichnet) (4).

Technik statt Nager. Wenn Forscher mit Mäusen und Ratten arbeiten, müssen sie vorher testen, ob diese nicht mit Viren infiziert sind. Früher wurde dieser Test oft mit Mäusen durchgeführt. Heute schafft ein so genannter PCR-Test Abhilfe (5).



6



Schafe entlasten. Implantate nicht an lebenden Schafen prüfen, sondern mit Knochen von Tieren aus dem Schlachthaus.

4 Zellen statt Hunde und Katzen

Die beiden Parasiten *Neospora caninum* (Zwischenwirt Hund) und *Toxoplasma gondii* (Zwischenwirt Katze) verursachen Krankheiten bei Mensch und Tier. Untersuchungen an diesen Parasiten sind notwendig, damit geeignete Medikamente oder Impfstoffe gefunden werden.

Beide Parasiten durchlaufen einen Lebenszyklus mit drei Stadien. Diese Stadien können aufgrund von Forschungsprojekten teilweise in Zellkulturen von Darmzellen kultiviert werden. Für diese Untersuchungen kann nun auf Hund oder Katze als Zwischenwirt weitgehend verzichtet werden. Zudem können Forscher nun Arzneimittel gegen diese Tierkrankheiten in den Zellkulturen vortesten.

www.forschung3r.ch
Projektverzeichnis: 85-03, 72-00

5 Molekularbiologie ersetzt Nagetiere

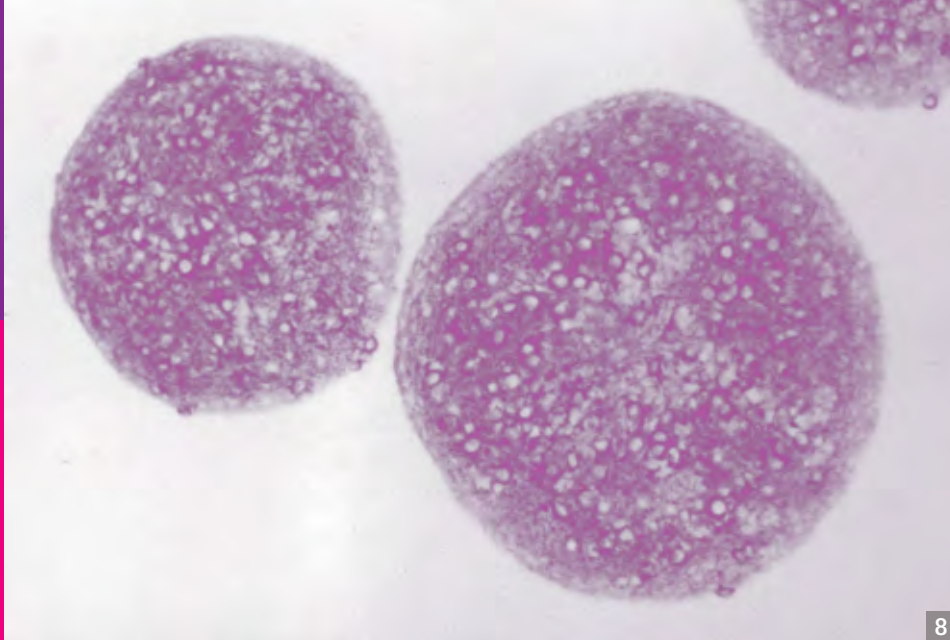
Wenn Forscher mit Nagern arbeiten, ist es wichtig, dass die Nager frei von Krankheiten sind. Um zu untersuchen, ob Nagerstämme mit Viren infiziert sind, wurden mit der herkömmlichen Technik zahlreiche Nager verwendet. Forscher aus Zürich und New York haben einen Ersatz für diesen so genannten «Mouse Antibody Production (MAP)»-Test entwickelt. Heute kann der Test mit Hilfe von molekularbiologischen Methoden (PCR) durchgeführt werden – dazu sind keine Tiere notwendig. Der Test reduziert nicht nur den Tierversuch, sondern ist auch günstiger, rascher und zuverlässiger.

www.forschung3r.ch
Projektverzeichnis: 74-00

6 Implantate an Kulturen von Knochenscheibchen prüfen

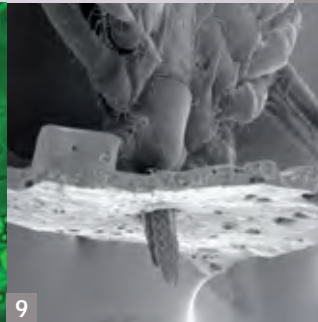
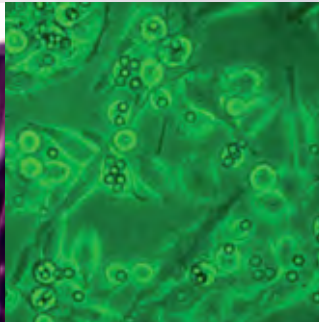
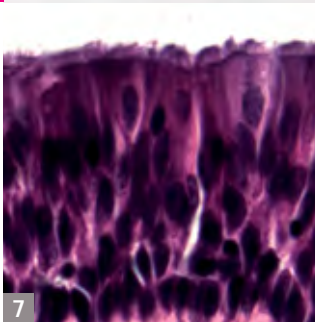
Implantate, welche zum Beispiel nach Knochenbrüchen zum Einsatz kommen, werden meistens an Schafen geprüft. Dazu gibt es eine Alternative: Mit Kulturen von lebenden Knochenscheibchen ist es möglich, Knochenmaterial zu erhalten, welches weitgehend so funktioniert, wie im intakten Organismus. Dies wird erreicht, indem das Knochenmaterial während der Kultur periodisch einer Druckbelastung ausgesetzt wird. An diesem Knochenmaterial können die Vorgänge im Knochen besser untersucht werden. Ein Teil der Versuche zur Prüfung von Implantaten muss daher nicht mehr an Schafen durchgeführt werden. Das Ausgangsmaterial stammt zum Teil von toten Tieren aus dem Schlachthaus. Eine andere Quelle bilden menschliche Knochen, die nach Hüftoperationen nicht mehr gebraucht werden.

www.forschung3r.ch
Projektverzeichnis: 86-03, 78-01



Mangelnde Blutzufuhr. Mithilfe von kultivierten Hirnzellen können Forscher die Entstehung und den Verlauf von Ischämie untersuchen.

8



7 **Wenig erforschte Partikel.** Das Einwirken von Partikeln auf die Lunge kann an Zellen untersucht werden.

9 **Eine Zecke durchbohrt mit ihrem Rüssel eine Membran** (Bild links). Vollgesogene und weniger durstige Zecken (Bild rechts).

7 Partikel in Zellen anstatt in der Lunge untersuchen

Seit Langem ist bekannt, dass die meisten Erkrankungen der Atemwege auf die Inhalation von Partikeln zurückzuführen sind. Das Verhalten insbesondere von Nanopartikeln ist noch wenig untersucht. Untersuchungen über die schädlichen Auswirkungen am Tier sind sehr belastend und zudem kosten- und zeitintensiv. Forscher haben daher ein dreidimensionales Zellkulturmodell entwickelt, um die Interaktion zwischen Partikel und Lunge zu untersuchen. Die unmittelbar betroffenen Zelltypen (z.B. Epithelzellen) werden in einer speziellen Kammer den Partikeln ausgesetzt. Dann wird die Wirkung der Partikel auf die Zellen gemessen. So können Tierversuche ersetzt werden, bei welchen eine Inhalation notwendig ist, um mögliche Lungenschädigungen durch bestimmte Stoffe zu erkennen.

www.forschung3r.ch
Projektverzeichnis: 89-03

8 Mit Hirnzellen Gehirnschäden untersuchen

Eine mangelnde Blutzufuhr, Ischämie genannt, führt im Gehirn innerhalb kurzer Zeit zu Nervenzellschäden. Heute wird ein grosser Teil der Hirn-Ischämie-Forschung an Tieren durchgeführt, was für die Tiere sehr belastend sein kann. Forscher haben daher eine dreidimensionale Zellkultur aus Hirnzellen entwickelt, welche zahlreiche Eigenschaften des Hirns kopiert. Damit können heute verschiedenste Aspekte der Ischämieforschung im Reagenzglas anstatt an Tieren untersucht werden. Diese Methode wird aufgrund ihrer Aussagekraft auch im europäischen Projekt ACuteTox als Modell zur Identifizierung neurotoxischer Substanzen evaluiert.

www.forschung3r.ch
Projektverzeichnis: 64-97

9 Ein künstliches Fütterungssystem für Zecken

Um Mittel gegen Zecken entwickeln zu können, müssen Tierversuche durchgeführt werden. Dazu sind Wirtstiere notwendig, an denen sich die Zecken mit Blut ernähren können. Forscher haben eine künstliche Fütterungseinheit entwickelt, bei der eine Silikonmembran die Haut des Wirtstieres ersetzt. Unter der Membran befindet sich das Fütterungsmedium (Blut) mit beliebigen Zusätzen von Testprodukten. Die Zeckenweibchen nehmen eine vollständige Blutmahlzeit zu sich und produzieren danach Eier, aus denen Larven schlüpfen. Dieses System ist automatisierungsfähig und kann z.B. zum Testen von neuen Antizeckenprodukten genutzt werden. Das System hat viele Vorteile gegenüber herkömmlichen Methoden und zahlreiche Wirtstiere können eingespart werden.

www.forschung3r.ch
Projektverzeichnis: 79-01



Replace: Methoden ohne Versuchstiere haben ihre Grenzen

Einen Tierversuch durch eine versuchstierfreie Methode zu ersetzen, ist die beste, aber nicht immer mögliche Lösung. Zellen haben hier in der Vergangenheit gute Dienste geleistet, aber auch diese Systeme haben ihre Grenzen.

Bei Replace geht es darum, einen Tierversuch zu ersetzen. Keine einfache Aufgabe, denn eine 3R-Methode kann selten direkt einen Tierversuch ersetzen. Aber eine oder mehrere 3R-Methoden in Kombination ergeben vielleicht bereits genügend Informationen, damit ein Tierversuch nicht mehr nötig ist.

Zellen haben hier gute Dienste geleistet. So ist es heute möglich, anhand von Zellschichten eine Art künstliche Haut

nachzubauen, an der die Wirkung von möglicherweise schädlichen Substanzen beurteilt werden kann. Dies ist zum Beispiel interessant für die Kosmetikindustrie. Aber Versuche mit Zellen, Geweben und isolierten Organen haben ihre Grenzen, denn es können keine komplexen Phänomene des intakten Körpers untersucht werden. Oder um es anders und sehr plakativ auszudrücken: Zellen haben keine Ängste und keinen Durchfall.

Replace: Was sagt das Gesetz?

Aufgrund der Pflicht zur «Beschränkung auf das unerlässliche Mass» darf ein Tierversuch nicht bewilligt werden, wenn sein Ziel mit Verfahren ohne Tierversuche erreicht werden kann, die nach dem jeweiligen Stand der Kenntnisse tauglich sind.

Ein Tierversuch ist insbesondere unzulässig, wenn er gemessen am erwarteten Erkenntnisgewinn dem Tier unverhältnismässige Schmerzen, Leiden oder Schäden zufügt oder es in unverhältnismässige Angst versetzt.

Art. 17 TSchG, Art. 19 Abs. 4 TSchG

Keine Tierversuche für Kosmetikprodukte in der Schweiz

Noch immer sind viele Schweizerinnen und Schweizer überzeugt, dass Kosmetikartikel an Tieren getestet werden, bevor sie auf den Markt kommen. Das ist in der Schweiz schon seit einigen Jahren nicht mehr der Fall. Auch die EU hat reagiert: Tierversuche für die Prüfung fertiger kosmetischer Produkte sind seit September 2004 innerhalb der EU verboten. In Deutschland, Österreich, Grossbritannien und den Niederlanden dürfen solche Tierversuche aufgrund nationaler Gesetze bereits seit Ende der 90er-Jahre nicht mehr durchgeführt werden. Tests werden heute meist an Zellen statt an Tieren durchgeführt. Die Kosmetikindustrie

hat für entsprechende Forschung in Alternativen in den vergangenen Jahren 500 Millionen Euro investiert. Neun Methoden wurden bisher durch ECVAM validiert.

Der 11. März 2009 wird der nächste Meilenstein sein: Dann gilt in der EU ein absolutes Verbot, kosmetische Bestandteile zu testen, selbst für den Fall, dass noch keine entsprechenden Alternativmethoden zur Verfügung stehen. Mit wenigen Ausnahmen ist es zudem ab demselben Datum verboten, Produkte zu vertreiben, die in Tierversuchen getestet wurden. Von dieser Kosmetikrichtlinie sind in Europa 2000 Firmen betroffen.

Blutzellen retten 500 000 Kaninchen pro Jahr

Der 21. März 2006 war ein wichtiger Tag für viele Versuchskaninchen: Ein wissenschaftliches Komitee (ECVAM Scientific Advisory Committee) empfahl der europäischen Kommission fünf Ersatzmethoden für den Pyrogentest. Der Pyrogentest ist ein Test zur Qualitätskontrolle, um Verunreinigungen in medizinischen Produkten zu erkennen. Neu kann der Test mit Zellen durchgeführt werden. Es müssen keine Kaninchen mehr verwendet werden. Nach Schätzungen von Experten retten diese neuen Methoden jährlich das Leben von 200 000 Kaninchen in der EU oder einer halben Million weltweit.

Pyrogene sind Substanzen, welche beim Menschen Fieber oder lebensbedrohliche Schockzustände auslösen können. Bevor Medikamente auf den Markt kommen, müssen sie daher auf diese unerwünschten Substanzen getestet werden. Während mehr als 50 Jahren wurde mit Hilfe von Kaninchen nach Pyrogenen gefahndet: Dabei wurde die Testsubstanz dem Kaninchen injiziert und danach die Körpertemperatur überwacht. Eine Erhöhung der Temperatur lässt auf Pyrogene schliessen.

Die im Jahre 2006 empfohlenen fünf Ersatzmethoden können die Versuche an Kaninchen vollständig ersetzen. Sie haben verschiedene Vorteile: Sie sind weniger zeitaufwändig, kostengünstiger und empfindlicher. Alle Testsysteme basieren auf kultivierten Blutzellen des Menschen.

Die vollständige Ablösung des Draize-Tests ist absehbar

Der Draize-Test ist ein in den 1940er-Jahren eingeführter Test, bei dem an Kaninchen geprüft wird, ob Chemikalien, Kosmetika oder Arzneimittel die Augen reizen. Dabei wird die Substanz auf das Auge des Tieres aufgetragen und die Reizung beurteilt. Heute werden Stoffe zuerst mit In-vitro-Methoden identifiziert. Stark reizende Stoffe werden nicht mehr weitergetestet. Die verbleibenden Substanzen werden stark verdünnt ins Auge geträufelt.

Dabei soll es nicht bleiben: Die Suche nach Ersatzmethoden geht weiter. Vielversprechend erscheint der Ansatz, die menschliche Hornhaut mit Hilfe entsprechender Zellen im Labor künstlich nachzubauen. Bereits sind solche gezüchteten Hornhäute auf dem Markt erhältlich. Die Forscher konzentrieren sich auf die Hornhaut, weil sie die erste Schicht ist, mit der Chemikalien in Berührung kommen, wenn sie ins Auge gelangen.

Eine andere Methode, um solche Substanztests am Auge zu ersetzen, besteht darin, Augen von toten Rindern und Hühnern vom Schlachthof zu benützen. Auch in diesem Bereich konnten in den letzten Jahren Fortschritte erzielt werden. Die Hoffnung besteht somit, dass diese Tests in absehbarer Zukunft in Europa den Draize-Test vollständig ersetzen können und dass damit der Sprung von Reduce zu Replace endgültig vollzogen wird.

10 000 Ratten verschont

Seit Mitte der 80er-Jahre produziert Novartis den Wirkstoff Calcitonin. Er verhilft Patienten mit Knochenkrankheiten wie Osteoporose zu stabileren Knochen und in vielen Fällen lindert das Medikament auch die Schmerzen. Bevor jeweils eine neue Charge des Medikaments auf den Markt kommt, muss geprüft werden, ob das darin enthaltene Calcitonin in der gewählten Formulierung sicher und wirksam ist. Diese Tests wurden bis vor Kurzem an Ratten durchgeführt.

Die Gruppe für Biologische Analytik von Novartis suchte seit Ende der 90er-Jahre nach einer Methode, welche für diese Tests Zellen verwendet anstelle lebender Versuchstiere. Eine solche Methode wurde schliesslich in Zusammenarbeit mit der Universität Heidelberg entwickelt und durch Novartis-Forscher perfektioniert. Dabei werden Zellen gezüchtet und anschliessend mit Calcitonin in Kontakt gebracht. Das Hormon Calcitonin bindet an die Oberfläche der Zellen und löst dadurch eine Antwort im Inneren der Zelle aus: Je nach Menge von Calcitonin scheiden die Zellen einen Botenstoff (cAMP) aus. Dieser kann eindeutig nachgewiesen werden und dient somit als Gradmesser für die Aktivität von Calcitonin.

Mit dieser Methode, welche durch Novartis validiert und von der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA anerkannt wurde, können allein bei Novartis für den Wirkstoff Calcitonin 10 000 Ratten pro Jahr eingespart werden.



Forscher platzieren eine anästhesierte Maus in einem MRI-Gerät. Der MRI-Ansatz kann die Anzahl Tiere in einem Versuch um bis zu 90 Prozent verringern.

Reduce: so wenig wie möglich, so viel wie nötig

Das zweite Gebot der 3R-Prinzipien heisst: reduzieren. Viele Tierversuche können heute mit einem Bruchteil der ursprünglich vorgesehenen Anzahl Tiere durchgeführt werden. Neue Technologien wie MRI oder computerunterstützte Arzneimittelentwicklung helfen hier weiter.

Die Zahl der Versuchstiere auf ein Minimum zu reduzieren, ist aus ethischer und ökonomischer Sicht ein Muss. Allerdings sollten Forscher dabei etwas im Auge behalten: Die Zahl der Versuchstiere darf nicht so weit gesenkt werden, dass die Daten statistisch nicht mehr sinnvoll ausgewertet werden können. Die Ergebnisse besitzen dann zu wenig Aussagekraft und der Versuch muss wiederholt werden.

Bei Reduce geht es vor allem darum, die optimale Gruppengrösse im Tierversuch zu ermitteln. Dazu kann aus parallel durchgeführten Untersuchungen mit versuchstierfreien Methoden so viel Informa-

tion gesammelt werden, dass der Umfang des Tierversuchs reduziert werden kann.

3R nicht immer eine Einheit

3R wird fast ausschliesslich als Einheit dargestellt. In der Praxis kann es aber zu Konflikten zwischen den R kommen, wie folgendes Beispiel zeigt: Bei einer ersten Versuchsanordnung müssen zehn Ratten leiden. Eine zweite mögliche Anordnung umfasst 20 Tiere, welche aber nur wenig oder gar nicht leiden. Wie soll sich der Forscher entscheiden? Dies muss von Fall zu Fall neu beurteilt werden. In Fachkreisen besteht aber im Prinzip die Über-

einstimmung, dass die zweite Variante die bessere darstellt. Das Reduzieren der Belastung für das einzelne Tier ist wichtiger als das Reduzieren der Anzahl Versuchstiere.

Reduce: Was sagt das Gesetz?

Tierversuche, die dem Tier Schmerzen, Leiden oder Schäden zufügen, es in Angst versetzen, sein Allgemeinbefinden erheblich beeinträchtigen oder seine Würde in anderer Weise missachten können, sind auf das unerlässliche Mass zu beschränken.

Art. 17, TSchG

Mehr Information mit weniger Tieren

Es gibt Methoden, um Versuchstiere ohne einen Eingriff zu untersuchen. Beispiele sind die Magnetresonanztomographie (MRI), die Positronenemissionstomografie (PET) oder die Computertomografie (CT). Die rasanten Fortschritte, die bei diesen bildgebenden Verfahren in den letzten Jahren erzielt wurden, kommen nun auch den Versuchstieren zugute. Forscher in der pharmazeutischen Industrie verfolgen beispielsweise die Effekte von Wirksubstanzen im Tierkörper, indem sie wiederholt das gleiche Tier mittels MRI untersuchen, anstatt Tiere zu verschiedenen Zeitpunkten zu töten, um sie dann zu untersuchen. (Siehe Interview Seite 25.)

Nicolau Beckmann vom Novartis-Forschungsinstitut NIBR hat in einer Studie aus dem Jahre 2006 die Möglichkeiten von MRI im Zusammenhang mit Lungenentzündungen bei Ratten untersucht. «Der MRI-Ansatz führte zu einer deutlich geringeren Anzahl an Versuchstieren. Je nach Anwendung lag die Anzahl um 80 bis 90 Prozent tiefer als bei herkömmlichen Methoden», erklärt Nicolau Beckmann. Weitere Vorteile von MRI sind die geringe Belastung für die Tiere und die Standardisierbarkeit der Versuche. Es bestehen jedoch noch Einschränkungen: Noch gibt es erst wenige MRI-Anlagen, welche für die Untersuchung von Nagern geeignet sind.

www.forschung3r.ch
Projektverzeichnis: 82-02

Den LD50-Test gibt es nicht mehr

Die OECD entschied im November 2000, die Richtlinie 401 ausser Kraft zu setzen. Hinter dieser Richtlinie verbirgt sich der so genannte LD50-Test. Mit diesem Test wurde untersucht, ab welcher Menge 50 Prozent der Versuchstiere innerhalb von zwei Wochen sterben (letale Dosis). Der Test gab Auskunft über die akute Toxizität, ein Mass für die unmittelbare Giftigkeit einer Substanz. Er wurde hauptsächlich für die Charakterisierung von Chemikalien verwendet.

Mit den neuen von der OECD zugelassenen Verfahren konnte der akute Toxizitätstest zwar nicht vollständig ersetzt werden, aber es werden statt 150 Tiere (70er-Jahre) nur noch im Durchschnitt 8,5 Tiere benötigt. Dies wird erreicht durch schrittweise Dosierung, bis Symptome bei den Tieren auftreten. Tritt dieser Fall ein, werden die Tiere getötet.

In einem nächsten Schritt sollen auch die im November 2000 von der OECD zugelassenen Verfahren ersetzt werden, mit dem Ziel, dass keine Versuchstiere mehr nötig sind. Das ist auch im Hinblick auf REACH wichtig, dem Programm zur Registrierung, Evaluierung und Autorisierung von Chemikalien in der EU. Ab 2008 werden in der EU 30 000 Chemikalien getestet (siehe Seite 30). Es wird geschätzt, dass zur Durchführung trotz der heute zur Verfügung stehenden versuchstierfreien Methoden immer noch mehrere Millionen zusätzlicher Versuchstiere nötig sind.

www.acutetox.org

Erst nach gründlichen Testreihen Versuche am lebenden Tier

Computerverfahren tragen heute ebenfalls zu einer Verminderung der Tierversuche bei. In der Arzneimittelentwicklung zum Beispiel werden zuerst Angriffspunkte für das zukünftige Medikament (das so genannte Target) identifiziert. Wenn genügend Informationen darüber vorhanden sind – z.B. die Bindungsstelle in der Zelle –, können Substanzen am Computer entworfen werden, die an diese Bindungsstelle passen. Dieser Prozess wird Modellieren genannt. Aus Zehntausenden von Substanzen werden dann wiederum mit Hilfe von Computerverfahren (so genannten In-silico-Verfahren) und mit automatisierten Tests (dem so genannten High-Throughput-Screening) Stoffe ausgewählt, welche in vitro (meistens Zellkulturen) die gewünschte Wirkung zeigen. Nur diese wenigen Stoffe gelangen später in den Tierversuch.

Medikamente müssen aber nicht nur wirken, sondern auch sicher sein. Eine erste Voraussage, ob eine Substanz möglicherweise Nebenwirkungen im Organismus auslösen wird, kann man mit dem so genannten QSAR-(Quantitative-Structure-Activity-Relationship-)Verfahren machen. Es beruht darauf, dass chemisch ähnliche Substanzen eine ähnlich schädigende Wirkung zeigen. Eine andere Methode, welche in eine verwandte Richtung zielt, wird auf Seite 24 vorgestellt.

Schon seit Jahren gibt es die Idee, Wirkstofftests vollständig durch In-silico-Verfahren zu ersetzen, also die Wirkung von Stoffen per Computer zu simulieren. Dies wird in absehbarer Zeit noch nicht möglich sein, da der menschliche Körper zu komplex ist.



Gemeinsam. Hunde sollten nicht einzeln gehalten werden. Für die Hundehaltung gibt es heute Systeme, die Gruppenhaltung ermöglichen, ohne die Versuchsergebnisse zu beeinflussen.

Refine: die Belastung der Tiere vermindern

Refinement besteht aus einer breiten Palette von Möglichkeiten, die alle dazu führen sollen, die Belastung der Tiere zu vermindern. Wichtig ist auch, soziale Tiere in Gruppen zu halten und die Käfige der Tiere anzureichern, zum Beispiel mit Häuschen und Holzstücken.

Als Refinement werden alle Massnahmen bezeichnet, die vor, während und nach einem Tierversuch helfen, die Belastung der Tiere, Schmerzen und Leiden zu vermindern. Für das Refinement sprechen nicht nur tierschützerische Gründe, sondern auch wissenschaftliche, weil durch die Belastung der Tiere Versuchsergebnisse verfälscht werden können.

Beim Refinement geht es um die Anwendung von sterilen Operationsmethoden, schmerzstillenden Mitteln oder um einen möglichst stressfreien Umgang mit den Tieren während des Versuchs – aber

nicht ausschliesslich: Denn nicht nur der Versuch an sich belastet die Tiere, sondern auch die Art der Tierhaltung. Stark belastet werden Tiere, welche aus der freien Wildbahn stammen und für Tierversuche verwendet werden. Deshalb werden heute fast ausschliesslich gezüchtete Tiere verwendet. Belastend ist aber auch ein liebloser Umgang mit den Tieren, fehlende Einrichtung des Käfigs und soziale Vereinsamung. Solchen Belastungen kann heute vorgebeugt werden.

In der Schweiz wird die Verbreitung von Refine-Methoden insbesondere durch die

Schweizerische Gesellschaft für Versuchstierkunde übernommen. Dieser Gesellschaft gehören viele Veterinärmediziner an.

www.sgv.unizh.ch

Refine: Was sagt das Gesetz?

Schmerzen, Leiden oder Schäden dürfen einem Tier nur zugefügt oder es darf nur in Angst versetzt werden, soweit dies für den Zweck des Tierversuchs unvermeidlich ist.

Art. 20 Abs. 1 TSchG

Anreicherung: wenn die Box mehr als nur Einstreu enthält

Labormäuse und -ratten verbringen ihr Leben im Käfig. Verschiedene Studien belegen, dass Nager, welche in reizarmen Laborkäfigen gehalten werden, in ihrer Gehirnentwicklung beeinträchtigt sind, Verhaltensstörungen zeigen und sich ängstlich verhalten. Durch Anreicherung der Käfige (Fachbegriff: Environmental Enrichment) mit Häuschen, Papierschnitzeln, Holzstückchen und Klettermöglichkeiten werden diese Fehlentwicklungen vermindert. Denn Mäuse und Ratten wollen ihre Umgebung erkunden, Nester bauen und bei Gefahr einen Unterschlupf aufsuchen. «Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Nager diese Strukturen nutzen und dadurch weniger ängstlich werden und weniger Verhaltensstörungen entwickeln», erklärt Hanno Würbel, Professor an der Universität Giessen.

Es gab Befürchtungen, dass die Anreicherung die Präzision der Daten aus Tierversuchen beeinträchtigen könnte. Hanno Würbel hat diesen Vorbehalt im Jahre 2004 im Rahmen einer Studie widerlegt. «Unsere Studie zeigte, dass die Anreicherung zu keiner Beeinträchtigung der Aussagekraft von Tierversuchen führt», so Würbel.

www.forschung3r.ch
Projektverzeichnis: 77-01, 66-99

Sozialverhalten: Nager leben in Gruppen

Nager, die am häufigsten in Tierversuchen eingesetzte Tierart, leben in Gruppen – mit Ausnahme des Hamsters. Für Mäuse und Ratten ist daher wichtig, dass sie in Gruppen gehalten werden und dass nur in Ausnahmefällen auf die Gruppenhaltung verzichtet wird. Namentlich Ratten sind sehr soziale Tiere, welche sich gegenseitig das Fell pflegen und welche über Botenstoffe und Laute untereinander kommunizieren.

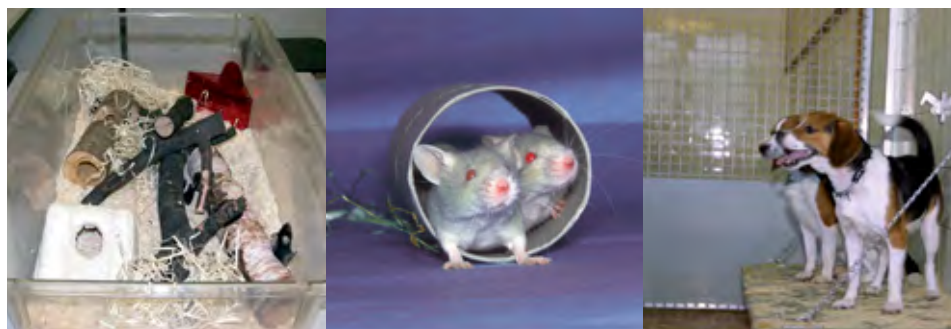
Ratten und Mäuse haben innerhalb einer Gruppe eine stabile Rangordnung, die jedoch nur möglich ist, wenn die Gruppe nicht zu gross ist. Studien haben ergeben, dass bei Mäusen die optimale Grösse bei vier bis acht Tieren liegt, bei Ratten sind es drei bis vier Tiere. Sind die Gruppen grösser, kommt es vermehrt zu Rankämpfen. Um Auseinandersetzungen unter den Tieren zu vermeiden, sollte die Gruppe aus möglichst jungen Tieren gebildet und danach nicht mehr verändert werden.

Auch Hunde sollten nicht einzeln gehalten werden. Für die Hundehaltung gibt es geprüfte Systeme, welche eine Gruppenhaltung ermöglichen und bei denen trotzdem die für den Versuch notwendigen Daten für jeden Hund einzeln nachverfolgt werden können (z.B. Nahrungsaufnahme).

Humane Endpunkte: vermeidbares Leid verhindern

Ein humaner Endpunkt ist der frühestmögliche Zeitpunkt, zu dem ein Versuch gestoppt werden kann, bevor das Tier zu stark belastet wird. Er wird definiert als der Zeitpunkt, zu dem ein Versuch abgebrochen werden kann, weil er die nötigen Erkenntnisse geliefert hat, die Tiere aber noch keine schweren Leiden erlitten haben. Bereits vor dem Versuch soll definiert werden, in welcher Situation und wie man Leiden für das einzelne Tier verhindern oder beenden will. Diese Situationen werden in so genannten Score Sheets festgelegt (z.B. eine rasche Gewichtsabnahme, schwerfällige Atmung, fehlende Fellpflege oder Lähmungen).

Als Faustregel gilt, dass Tiere in ähnlicher Weise Schmerz empfinden wie wir Menschen. Diese Erkenntnis allein genügt aber nicht. Geschultes Personal muss in der Lage sein, die Schmerzsituation des Tieres während des Versuchs zu erkennen. Müssen die Tiere während oder nach dem Versuch getötet werden, so muss dies möglichst schmerzlos, nach gesetzlich festgelegten, anerkannten Methoden geschehen (siehe Seite 18).



Weniger Schmerz, aussagekräftigere Versuche

Seit einigen Jahren werden Versuchstieren Schmerzmittel verabreicht, wenn zu erwarten ist, dass die Tiere leiden könnten. Das bringt Vorteile für das Tier, aber auch für das Experiment als Ganzes. Denn Tests mit von Schmerzen geplagten Tieren können wertlose Informationen liefern.

«Dass man einem Tier Schmerz ansieht, ist eine gängige, aber falsche Meinung», sagt Peter Maier, wissenschaftlicher Berater der Stiftung Forschung 3R. Bei Mäusen und Ratten zum Beispiel sind Schmerzen nur durch geschultes Personal zu erkennen. «Wenn eine Maus sich abnormal verhält, eine unnatürliche Körperhaltung einnimmt oder an Gewicht verliert, dann muss man annehmen, dass sie bereits sehr starke Schmerzen erleidet», so Maier. Ein Hund hingegen zeigt seine Schmerzen offensichtlich und kann auch durch Lautäußerungen auf sich aufmerksam machen. Bei Schafen ist es noch nicht klar, wie diese Tiere Schmerzen oder langanhaltende Belastung zeigen.

Vor einigen Jahren hat sich die Praxis durchgesetzt, dass den Versuchstieren Schmerzmittel verabreicht werden, wenn erwartet wird, dass die Tiere leiden könnten. Insbesondere nach Operationen ist die Gabe von Schmerzmitteln heute Standard und grösstenteils sogar gesetzlich vorgeschrieben. Die Vorteile von Schmerzmitteln liegen auf der Hand: Schmerzen können den ganzen Organismus eines Tieres auf nicht voraussehbare Art so durcheinander bringen, dass ein Test wertlose Ergebnisse liefert, ohne dass der Versuchsleiter es bemerkt. Wenn die Tiere weniger Schmerzen erfahren, dann führt dies zu zuverlässigeren Ergebnissen.

Um Schmerzmittel richtig verabreichen zu können, sind jedoch Fachkenntnisse gefragt: Die Anzeichen für Schmerz unterscheiden sich nicht nur bei verschiedenen Tierarten, sondern sind auch abhängig von der Art des chirurgischen Eingriffes oder des schmerzenden Organes. Versuchsleiter und Tierpfleger müssen abschätzen können, wie effizient die Schmerzbekämpfung bei den verschiedenen Tierarten ist. Es werden Kenntnisse vorausgesetzt über die Wirkungsweise von Schmerzmitteln, über Wirkungsdauer und -ort sowie die möglichen Verabreichungsformen.

Es gibt Ausnahmen

Nur noch in Ausnahmefällen wird heute auf die Gabe von Schmerzmitteln verzichtet, zum Beispiel bei Versuchsanordnungen, die Rheuma, Krebs oder ähnliche Erkrankungen untersuchen, weil dort die Schmerzmittel die Resultate verfälschen. Sobald die Versuchsleiter bei diesen Untersuchungen erkennen, dass die gewünschte Wirkung des neuen Arzneimittels nicht eintritt, wird der Versuch beendet und das Tier getötet.

Die Gewöhnung der Tiere an den geplanten Versuch ist eine weitere, wichtige Voraussetzung dafür, dass Angst und Schmerz beim Tier vermindert werden können. Eine wichtige Rolle spielt dabei der Tierpfleger und sein Umgang mit den Tieren.

Zu einer guten Planung eines Tierversuchs gehört aber auch das Festlegen von Abbruchkriterien. Das sind Kriterien, die vorgängig im Gesuch für einen Tierversuch beschrieben werden und festlegen, wann die Versuche abgebrochen werden müssen (humane Endpunkte).

Die Gabe von Schmerzmitteln hat allerdings auch Nachteile: Denn bereits das In-die-Hand-Nehmen eines Tiers kann es in Angst versetzen, auch wenn die Aktion fachgerecht durchgeführt wird. Es gilt daher, das Mass der Schmerzreduktion gegen das Mass an zusätzlichem Stress abzuwägen. Ein gestresstes Tier erleidet eine grössere Belastung im Versuch.





Kenntnisse nötig. Um Schmerzmittel in der richtigen Menge und zum richtigen Zeitpunkt verabreichen zu können, sind Fachkenntnisse nötig. Denn nicht alle Tiere zeigen ihren Schmerz auf die gleiche Weise.

Einteilung der Tierversuche

Keine Belastung: Schweregrad 0

Eingriffe und Handlungen an Tieren zu Versuchszwecken, welche für die Tiere keine Belastung (keine Schmerzen, Leiden oder Schäden) bedeuten.

Beispiele: Blutentnahme für diagnostische Zwecke bei Kühen; Halten von Ratten in einem angereicherten Gehege für Verhaltensbeobachtungen.

Leichte Belastung: Schweregrad 1

Eingriffe und Handlungen, die eine leichte, kurzfristige Belastung (Schmerzen oder Schäden) bewirken.

Beispiele: Injizieren eines Arzneimittels unter Anwendung von Zwang; Kastration von männlichen Tieren in Narkose.

Mittlere Belastung: Schweregrad 2

Eingriffe und Handlungen, die eine mittelgradige, kurzfristige oder eine leichte, mittel- bis langfristige Belastung bewirken (Schmerzen, Leiden, Schäden, schwere Angst oder erhebliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens).

Beispiele: operatives Behandeln eines künstlich (in Narkose) herbeigeführten Knochenbruchs an einem Bein, Kastration von weiblichen Tieren (in Narkose).

Schwere Belastung: Schweregrad 3

Eingriffe und Handlungen, die schwere bis sehr schwere oder eine mittelgradige, mittel- bis langfristige Belastung bewirken.

Beispiele: Transplantationen, möglicherweise tödlich verlaufende Infektions- und Krebskrankheiten.



Begehrte gentechnisch veränderte Tiere und Tiermodelle

Gentechnisch veränderte Tiere sind in der Forschung begehrt, weil sich damit Fragen beantworten lassen, die mit anderen Methoden kaum zu beantworten sind. Mit ihnen kann am lebenden Tier untersucht werden, was passiert, wenn zum Beispiel ein bestimmtes Gen abgeschaltet wird.



Transgene Mäuse im Fokus. Gentechnisch veränderte Mäuse sind beliebte Forschungsobjekte, weil mit ihrer Hilfe am lebenden Tier beobachtet werden kann, welche Auswirkung eine Veränderung an einem bestimmten Gen bewirkt.

Krankheiten oder Körperprozesse lassen sich oft nicht an einzelnen, isolierten Zellen studieren. Die Alzheimer-Krankheit etwa ist ein Leiden, das nicht nur einzelne Zellen, sondern ganze Regionen des Gehirns betrifft. Die Krankheit führt zudem zu Verhaltensänderungen, die an Zellen nicht untersucht werden können. Die Forscher greifen daher nicht nur auf einzelne «Alzheimer-Zellen» zurück, sondern auf ein so genanntes Tiermodell. Dieses besteht aus gentechnisch veränderten Mäusen, welche eine Krankheit entwickeln, die mit der menschlichen Alzheimer-Erkrankung zwar nicht identisch ist, die ihr aber ähnelt. Anhand dieser Mäuse können die Forscher Neues über die Entstehung von Alzheimer erfahren und neue Therapien prüfen.

Solche Tiermodelle werden häufig mittels gentechnischer Methoden erzeugt. Der Vorteil von Versuchen mit solchen gentechnisch veränderten (transgenen) Tieren ist, dass der Eingriff ins Erbgut nicht wie bei einer Kreuzung zufällig passiert. Vielmehr kann gezielt ein einzelnes Gen ausgeschaltet (Knock-out) oder eingefügt (Knock-in) werden. Mit solchen Tieren kann am lebenden Organismus beobachtet werden, welche Auswirkung eine Genveränderung hat.

Mit gentechnisch veränderten Mäusen konnte zum Beispiel die Erforschung der häufigsten Erbkrankheit in Westeuropa, der Cystischen Fibrose (CF), deutlich weitergebracht werden. Von der CF ist etwa eines von 2000 Kindern betroffen. Die Kinder produzieren zähflüssigen Schleim in ihrer Lunge, der nicht ausgehustet werden kann. Eine Heilung gibt es bisher noch nicht, aber dank der CF-Mäuse weiss man heute über die Krankheit viel besser Bescheid. Dies ist die Voraussetzung für mögliche Therapien.

Meist mehrere Gene beteiligt

Aber auch mit gentechnisch veränderten Mäusen lassen sich nicht alle offenen Fragen klären: Viele menschliche Erkrankungen entstehen nicht durch die Veränderung eines einzelnen Gens, sondern durch das Zusammenspiel mehrerer fehlgeleiteter Gene. Dies erschwert die Analyse von Krankheiten erheblich. Gegner von

Tierversuchen weisen deshalb auf die beschränkte Aussagekraft von Versuchen mit gentechnisch veränderten Tieren hin. Experten sind der Ansicht, dass die Übertragbarkeit der Daten vom Tier auf den Menschen von Fall zu Fall sehr unterschiedlich sein kann.

Trotzdem sind gentechnisch veränderte Tiere besonders in der Grundlagenforschung hilfreich und daher begehrt. Dies ist ein Grund, weshalb die Anzahl der Tierversuche wieder zunimmt – insbesondere seit der Entzifferung des menschlichen Genoms. Seither kennen die Forscher zwar alle Gene des Menschen, aber von vielen Genen wissen die Forscher noch nicht, welche Funktion sie haben. Gentechnisch veränderte Tiere können bei der Beantwortung dieser Frage helfen, denn viele menschliche Gene kommen in ähnlicher Form auch in Mäusen vor.

Nachteilig wirkt sich aber aus, dass es sehr lange dauern kann und eine grosse Anzahl Tiere nötig ist, bis ein gentechnisch veränderter Mäusestamm zur Verfügung steht: Die Entwicklung kann mehrere Monate bis Jahre dauern. Tierschützer verweisen zudem auf das Leiden der Versuchstiere, welches durch die gentechnische Veränderung hervorgerufen werden kann (Qualzuchten).

Gentechnisch verändert? Transgen?

Gentechnisch veränderte Organismen sind Organismen, deren Erbanlagen mittels gentechnischer Methoden gezielt verändert wurden. Etwas Ähnliches umschreibt der Unterbegriff transgen. Transgene Tiere sind Organismen, welche durch das Ausschalten eines vorhandenen Gens oder durch den Einbau von DNA in die Zellen verändert wurden. Im Jahre 2005 wurden in der Schweiz 94 000 gentechnisch veränderte Mäuse verwendet.

Versuchstiere profitieren von neuen Methoden

Klassische Tiermodelle aus gentechnisch veränderten Tieren haben Nachteile. Sie sind oft nicht flexibel und die veränderten Gene sind zu den falschen Entwicklungsstadien oder in den falschen Organen aktiv. Dies kann bei Untersuchungen zu falschen Schlüssen führen.

An-Abschalten der Gene nur bei Bedarf

Heute werden daher vermehrt Systeme angewandt, welche eine Kontrolle der Genaktivität «von aussen» erlauben. Ein Beispiel sind die Tet-Systeme: Über die Gabe des Antibiotikums Tetrazyklin können die veränderten Gene zu einem gewünschten Zeitpunkt aktiviert aber auch wieder stillgelegt werden (durch Entzug von Tetrazyklin).

An-Abschalten der Gene nur dort, wo es nötig ist

Klassische Knock-out-Mäuse tragen einen gentechnisch erzeugten Gendefekt von Geburt an in allen ihren Organen. Dies kann zu unerwünschten Störungen in der Mausentwicklung führen. Deshalb werden heute vermehrt Knock-out-Mäuse erzeugt, bei denen der Gendefekt auf einen Zelltyp oder ein Organ beschränkt ist. Dies ist zum Beispiel mit dem so genannten Cre-lox System möglich.

Diese neuen Tiermodelle können zum Teil von international zugänglichen Sammlungen bezogen werden, sie müssen also nicht jedes Mal komplett neu erzeugt werden. Kurt Bürki, Professor an der Universität Zürich und Spezialist für gentechnisch veränderte Tiermodelle, meint dazu: «Diese neuen Systeme sind viel präziser als herkömmliche. Die Versuchsergebnisse werden nicht durch unerwünschte Nebeneffekte verfälscht und dadurch steigt die Qualität

der Ergebnisse. Gleichzeitig sind weniger gesundheitliche Störungen zu erwarten.»

Eine weitere Methode, die so genannte RNA-Interferenz (RNAi) könnte dazu beitragen, dass weniger gentechnisch veränderte Mäuse für Tierversuche gezüchtet werden. Mit der RNAi-Methode können an normalen Tieren, und zwar unmittelbar an den Geweben, Gene ausgeschaltet werden. Anstatt acht bis zwölf Monate, wie zum Aufbau eines Knock-out-Mäusestammes, sind mit der neuen Technik bloss wenige Wochen zur Durchführung eines Experiments nötig. Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass man mehrere Gene gleichzeitig abschalten kann. Dies ist ein entscheidender Punkt für die Forschung, denn viele Krankheiten basieren nicht auf einem einzelnen, sondern auf mehreren, abgeschalteten Genen.

RNAi hat aber auch Grenzen. Man wird auch in Zukunft noch Knock-out-Mäuse benötigen, denn mit der neuen Methode kann ein Gen nicht vollständig ausgeschaltet werden, sondern im besten Fall zu 70 Prozent. Trotzdem sehen verschiedene Forscher vielversprechende Aussichten für RNAi, unter anderem auch zur Behandlung von Krankheiten.

«Die neuen Systeme sind viel präziser als herkömmliche. Die Versuchsergebnisse werden nicht verfälscht.»

Kurt Bürki, Universität Zürich





Versuche mit Affen werden in der Industrie und an Hochschulen durchgeführt. Aufgrund der Ähnlichkeit der Tiere mit dem Menschen können solche Versuche einzigartige Daten liefern. Aus dem gleichen Grund geben solche Versuche immer wieder Anlass zu Diskussionen.

Versuche mit Primaten

Umstrittene Versuche mit Affen

«Die Javaneraffen werden trainiert, damit sie bei den Versuchen kooperieren. Dadurch wird der Stress für Tier und Pfleger reduziert und die Daten der Tierversuche fallen besser aus», erklärt Walter Stamm, Tierpfleger bei Roche. Trotzdem bleiben Versuche mit Affen umstritten.

Versuche an Affen sind vor allem aus ethischer Sicht umstritten, denn diese Tiere sind unsere nächsten Verwandten. Insbesondere grosse Menschenaffen, also Gorillas, Orang-Utans und Schimpansen, sollen von Versuchen ausgenommen werden. In einigen EU-Ländern (Österreich, Schweden, Holland) ist diese Forderung bereits umgesetzt. Das sollte selbst bei geringer Belastung für die Tiere gelten, fordern Tierschützer. Auch eine Mehrheit der Mitglieder der Eidgenössischen Kommission für Tierversuche (EKTV) und der Eidgenössischen Ethikkommission für die Biotechnologie im

Ausserhumanbereich (EKAH) vertritt diese Ansicht. Eine Mehrheit der Wissenschaftskommission des Nationalrates hingegen meint, dass eine rigorose Güterabwägung dem Menschen besser dient als ein explizites Verbot.

Versuche an anderen, nichthumanen Primaten (z.B. Rhesusaffen, Javaneraffen) sollen nach Auffassung der Kommissionen EKTV und EKAH erst nach gründlicher Abklärung ethischer Fragen, einer umfassenden Güterabwägung und nur «mit grösster Zurückhaltung» bewilligt werden.

Wenige Versuche mit schwerer Belastung an Primaten werden auch in der Schweiz durchgeführt. Für gewisse Fragestellungen ist dies unerlässlich – zum Beispiel wenn es um die Sicherheit von Arzneimitteln geht. In der Schweiz wurden im Jahre 2005 148 Primaten im Bereich der biologischen und medizinischen Grundlagenforschung verwendet und 260 im Bereich Entdeckung, Entwicklung und Qualitätskontrolle in der Medizin (Transplantationsmedizin, Asthmaforschung, Hirnforschung, Neurobiologie, Pharmakologie). Die Versuche wurden in der Industrie und an Hochschulen durchgeführt.

Tierversuche mit Javaneraffen: zentral sind Vertrauen und Kooperation

Walter Stamm ist einer von vier Tierpflegern bei Roche, die sich um Javaneraffen kümmern. Jeder Tierpfleger ist für etwa 15 Tiere zuständig. An diesen Javaneraffen werden Pharmakokinetikversuche durchgeführt. Es wird untersucht, wie sich eine Substanz im Körper ausbreitet. Solche Versuche belasten die Tiere nur gering. Dieselben Tiere werden deshalb über Jahre gehalten und nehmen immer wieder an Versuchen teil.

«Alle unsere in den Versuchen eingesetzten Javaneraffen stammen aus kontrollierten ausländischen Zuchtstationen, welche die Tiere eigens für den Einsatz als Versuchstiere züchten. Somit ist weitgehend gewährleistet, dass die Tiere frei von ansteckenden Krankheiten und Parasiten sind. Dennoch überprüfen wir den Gesundheitszustand der Tiere bei der Ankunft eingehend.

Bevor wir mit dem Training anfangen, geht es in einer ersten Phase darum, gegenseitiges Vertrauen zwischen Mensch und Tier aufzubauen. Die Tiere müssen merken, dass ich ihnen nichts Böses will. Vertrauensaufbau geschieht zum Beispiel über die Fütterung: Die Tiere werden daran gewöhnt, von Hand gefüttert zu werden. Übrigens essen nicht alle Affen gerne Bananen. Einige Affen kommen erst mit der Zeit auf den Geschmack. Bei der Fütterung der Affen muss ich als Pfleger die Rangfolge innerhalb der Gruppe beachten: Zuerst wird das Männchen gefüttert, das in der Rangfolge zuoberst steht, danach sein Stellvertreter und dann der Rest der Gruppe.

Ohne Vertrauen kein Training

Wichtig für das Vertrauen ist auch, dass man den Tieren Zeit lässt, sich an die neue Umgebung zu gewöhnen, an die Geräusche, an den Tagesablauf, an das Futter – und natürlich an uns Pfleger.

Ist das Vertrauen zwischen Pfleger und Tier hergestellt, beginnt das Training. Die Tiere lernen den persönlichen Umgang mit Menschen, indem sie täglich gestreichelt und gekraut werden. Sie müssen akzeptieren lernen, dass ich in den Käfig fasse. In einer nächsten Phase lernen die Primaten, freiwillig den Arm oder das Bein aus dem Käfig zu strecken. Das ist für die späteren Versuche wichtig, wenn es darum geht, den Tieren Blut abzunehmen (siehe Bild unten links). Bei Versuchen mit Javaneraffen wird in der Regel ein Wirkstoff verabreicht und anschliessend während zwei bis drei Tagen Blut entnommen. Danach erhalten die Affen einen Monat Pause. Die Tiere werden also trainiert, damit sie bei den Versuchen kooperieren. Dadurch wird der Stress für Tier und Pfleger bei der Blutabnahme reduziert, und die Daten der Tierversuche fallen besser aus. Aus diesem Grund wird viel Zeit in die Ausbildung der Tiere investiert, in der Regel ein bis eineinhalb Jahre.»





Computermäuse statt Mäuse

«Wir ersetzen keinen Tierversuch, aber wir vermindern Tierversuche», sagt Angelo Vedani. Er setzt auf Computer, um die Anzahl Tierversuche zu vermindern. Diese Technik hat in den letzten 20 Jahren enorme Fortschritte erzielt.

Der Traum von Angelo Vedani ist klar: Derzeit sollen Computermäuse die einzigen Mäuse sein, die man zur Durchführung von toxikologischen Tests benötigt. Mit solchen Tests wird die Schädlichkeit einer Substanz gemessen. Vedani ist Spezialist für computerunterstützte Arzneimittelforschung (Computer-Aided Drug Discovery [CADD]). CADD wird heute in der pharmazeutischen Industrie standardmässig eingesetzt, einerseits um den optimalen Wirkstoff am Bildschirm zu entwerfen und andererseits um Wirkstoffe auf Nebenwirkungen zu testen. Im Interview erklärt Angelo Vedani sein Projekt im Bereich CADD.

Welche Vorteile hat CADD?

Angelo Vedani: Wenn es in der Pharmazeutischen Entwicklung darum geht, welche 20 Wirkstoffe weiterentwickelt werden sollen, dann können wir aufgrund unserer Voraussagen am Computer sagen, welche man weglassen soll. Wir ersetzen

also keinen Tierversuch, aber wir verhindern mitunter schwer belastende Tierversuche.

Welche weiteren Vorteile gibt es?

Ein Vorteil ist die Reproduzierbarkeit der Computermethoden, das heisst, dass Forscher bei einem Test zum gleichen Resultat gelangen werden, egal, ob sie in London oder Peking forschen. Das ist bei Versuchen am lebenden Organismus nicht immer der Fall. Wir können einen Wirkstoff innerhalb kurzer Zeit testen. Und Computermethoden sind im Vergleich zu einem Tierversuch kostengünstig. Denn für einen Test braucht es lediglich einen leistungsstarken Rechner und die richtige Software.

Wie genau funktioniert die Methode?

Derzeit umfasst unser System acht wichtige menschliche Rezeptoren (siehe Box), darunter den Androgen-, den Östrogenrezeptor und das Enzym Cytochrom P450. Wir können nun berechnen, wie stark ein Wirkstoffkandidat an einen oder mehrere dieser Rezeptoren binden wird. Ist eine starke Bindung vorhanden, so wird dieser Kandidat aus der Evaluationspipeline ausscheiden, weil er mit grosser Wahrscheinlichkeit Nebenwirkungen hervorrufen wird.

Und wo liegen die Grenzen des Modells?

Diejenigen Substanzen, die in unseren Tests durchfallen, scheiden aus. Das bedeutet aber nicht, dass die anderen damit automatisch keine Nebenwir-

kungen hervorrufen werden. Es ist gut möglich, dass ein Wirkstoffkandidat an einen anderen Rezeptor binden wird, der nicht in unserer Datenbank ist. Es ist auch möglich, dass sich die Struktur des Kandidaten im Körper verändert und er daher neue Verbindungen eingehen wird. Solche falsch-negativen Voraussagen versuchen wir derzeit vorab zu erkennen.

Was gibt es noch zu tun?

Derzeit gibt es noch kein einziges In-silico-Verfahren (also ein auf Computereberechnungen basierendes Verfahren) welches weltweit für die Toxizitätsprüfung anerkannt ist. Wir sind nun daran, gemeinsam mit den Zulassungsbehörden die Kriterien festzulegen, welche eine solche Software erfüllen müsste, damit sie eine Zulassung erhält.

Wie können In-silico-Verfahren beim EU-weiten Chemikaliertestprogramm REACH (siehe Seite 30) mithelfen?

Wir können hier viel beitragen. Viele Umweltchemikalien binden an genau diejenigen Rezeptoren, die wir bereits in unserem System haben. Wir haben also gute Grundlagen, um voraussagen zu können, welche Substanzen schädliche Wirkungen hervorrufen werden. Die EU hat aber noch nicht entschieden, welche Methoden sie anerkennen und benützen wird im Hinblick auf REACH.

Wie Schlüssel und Schloss

Viele Wirkstoffe in Arzneimitteln entfalten ihre Wirkung, indem sie an so genannte Rezeptoren binden. Ein Rezeptor ist ein Protein, das zum Beispiel an der Oberfläche einer Zelle sitzt und Signale ins Innere der Zelle weiterleitet. Je besser ein Wirkstoff an den gewünschten Rezeptor bindet, umso besser wirkt das Medikament. Je besser ein Wirkstoff an einen Rezeptor bindet, der einen unerwünschten Effekt auslöst, umso höher die Wahrscheinlichkeit, dass der Wirkstoff Nebenwirkungen auslösen wird.



«Einsparungen bis zu 80 Prozent»

Nichtinvasive bildgebende Verfahren sind Verfahren, um einen Organismus (z.B. eine Maus) zu beobachten, ohne in den Organismus eindringen zu müssen. Es sind also schonende Verfahren, die im Zusammenhang mit Tierversuchen verschiedene Vorteile bringen.

Das Forschungsgebiet der nichtinvasiven bildgebenden Verfahren umfasst eine breite Palette an Methoden zur Beobachtung von Organismen. Was sind das für Methoden?

Markus Rudin: Dazu gehören zum Beispiel Methoden wie das klassische Röntgen oder die Weiterentwicklung davon, die Computertomografie. Eine weitere zentrale Methode ist die Magnetresonanztomografie (MRI), die zum Beispiel detaillierte strukturelle und funktionelle Untersuchungen am Gehirn erlaubt. Positronenmission (PET) sowie Fluoreszenztomografie sind weitere Methoden.

Welches sind die Vorteile dieser Methoden?

Es gibt – neben der Tatsache, dass man nicht mit Instrumenten in den Körper eindringen muss – drei weitere wichtige Vorteile. Die Methode ist für Mensch und Tier im Prinzip die gleiche. Die Resultate sind daher besser miteinander vergleichbar. Ein weiterer Vorteil zeigt sich insbesondere bei langanhaltenden, chronischen Krankheiten: Mit nichtinvasiven Methoden kann der For-

scher das gleiche Tier über einen langen Zeitraum beobachten, ohne dass das Tier für eine Untersuchung getötet werden muss. Man kann Veränderungen in einem Tier erkennen, welche von aussen nicht sichtbar sind und eventuell Schmerzen verursachen, ein Hinweis für einen frühzeitigen Abbruch des Versuchs. Für die Durchführung eines Experiments braucht es somit viel weniger Tiere, weil jedes Tier seine eigene Kontrolle ist. In günstigen Fällen kann die Einsparung 80 Prozent und mehr betragen.

Welches ist der dritte Vorteil?

Der dritte Vorteil liegt darin, dass wir einen Effekt im lebenden Organismus untersuchen können. Zum Beispiel, wenn wir einer Maus eine Substanz verabreichen und dann beobachten, wie der Organismus als Ganzes darauf reagiert.

Wie intensiv werden diese Methoden in den Labors derzeit genutzt?

Bildgebende Verfahren werden im Tierversuch zunehmend genutzt. Hemmend auf die Verbreitung und die Akzeptanz der Verfahren wirkt, dass

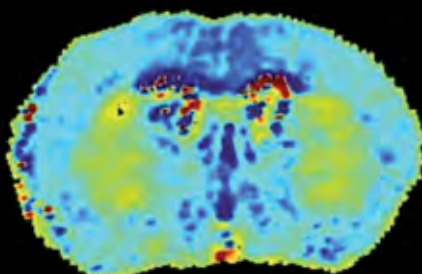
viele der neu entwickelten Methoden noch nicht oder nicht umfassend validiert sind. Sie haben aber ein grosses Potenzial, vor allem für die pharmazeutische Industrie. Dort hat man mit solchen Methoden übrigens jahrelange Erfahrungen. Die Industrie hat auf diesem Gebiet eine Vorreiterrolle.

Wie ist die Nutzung an den Hochschulen?

Entsprechende Forschung gibt es nun vermehrt auch an Hochschulen, etwa an der Universität und der ETH Zürich, wo im Jahre 2005 das Animal Imaging Center eröffnet wurde. Ziel ist es einerseits, die Entwicklung der Methoden voranzutreiben und andererseits die biomedizinische Forschung an Universität und ETH Zürich zu unterstützen.

Wo liegen die Grenzen dieser Methoden?

Im Moment setzen uns die Auflösung und die Empfindlichkeit noch Grenzen, wobei die beiden Aspekte zum Teil zusammenhängen. Es ist zum Beispiel mit diesen Techniken noch nicht möglich, einzelne Zellen oder Zellverbände in einem lebenden Organismus abzubilden. Für die meisten Verfahren sind die Grenzen aber nicht physikalischer Natur, sondern gegeben durch den momentanen Stand der Technik. Ich denke also, dass wir hier in den nächsten Jahren einiges erwarten können.



Funktionelle MRI-Bildgebung. Neuroaktive Substanzen verändern den Blutfluss und das Blutvolumen in der betreffenden Hirnregion. Auf diesem Computerbild erscheinen stark durchblutete Stellen in roter Farbe.

Die Umsetzung ist entscheidend

In der Praxis entscheidet sich, ob die Methoden tatsächlich angewendet werden und den Tieren zugutekommen. Bis eine Methode von den Behörden anerkannt wird, vergehen Jahre, denn zuvor muss sie in langen Tests geprüft werden.

Viele Experten sind sich einig: 3R als Idee ist heute zwar eine Selbstverständlichkeit, die Umsetzung in den Laboralltag bedarf jedoch steter Anstrengung. Bei dieser Umsetzung gilt es, zwei Bereiche zu unterscheiden (siehe Grafik):

- **Gesetzlich vorgeschriebene Prüfungen** (zum Beispiel Toxizitätsprüfungen für Chemikalien, Arzneimittel und Impfstoffe)
- **Grundlagenforschung** mit prinzipiell freier Wahl der Versuchsmethode. Forscher wählen im Allgemeinen die Methode, die bei einem Experiment am zuverlässigsten zum Ziel führt.

Für beide Bereiche gilt die Schweizer Tierschutzgesetzgebung. Danach darf ein Tierversuch nicht bewilligt werden, wenn sein Ziel mit Verfahren ohne Tierversuche erreicht werden kann, die nach dem jeweiligen Stand der Kenntnisse tauglich sind.

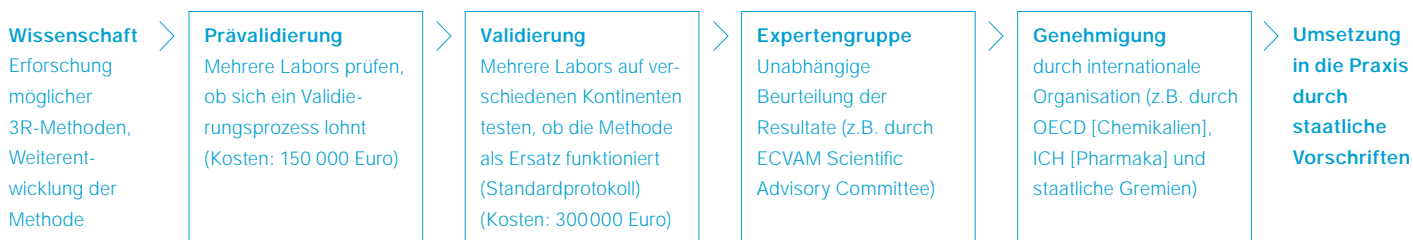
Gesetzlich vorgeschriebene Prüfungen

Bei den gesetzlich vorgeschriebenen Prüfungen bestimmen internationale Gremien, welche 3R-Methoden angewendet werden können. Die Protokolle zur Versuchsdurchführung mit Alternativmethoden sind bis ins Detail festgelegt. Diese

Protokolle wurden vorgängig validiert, das heisst, sie wurden auf ihre Tauglichkeit geprüft. Für solche Validierungen ist in Europa die Organisation ECVAM (European Centre for the Validation of Alternative Methods) zuständig. Bis Frühjahr 2007 wurden insgesamt 25 Alternativmethoden durch ECVAM validiert und 10 durch die Behörden, z.B. OECD, anerkannt (alles Methoden zur toxikologischen Prüfung von Chemikalien oder Arzneimitteln). Weitere 40 Methoden steckten zum gleichen Zeitpunkt in der Endphase des aufwändigen Validierungsprozesses und 190 am Anfang.

Ein langer Weg bis zur Umsetzung

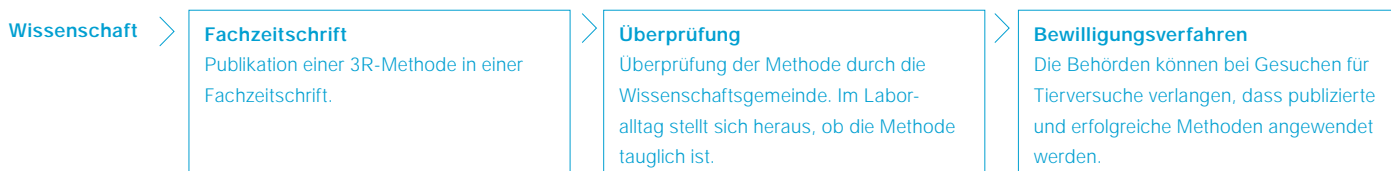
Für gesetzlich vorgeschriebene Prüfungen (z.B Toxizitätsprüfungen), Zeitraum 5 bis 10 Jahre



Bei der Validierung geht es darum, die wissenschaftliche Aussagekraft und die Reproduzierbarkeit einer Methode nach definierten Kriterien aufzuzeigen. Dabei wird die Methode in mehreren, unabhängigen Labors und im Idealfall auf verschiedenen Kontinenten einem Praxistest unterzogen. Eine grosse Zahl verschiedener Proben wird nach einem genau beschriebenen Verfahren geprüft (standardisiertes Protokoll). Werden übereinstimmende Resultate

erzielt, ist die erste Hürde genommen. Jetzt gilt es noch, die Aussagekraft im Vergleich zum Tierversuch zu definieren. Die erfolgreiche Validierung ist Voraussetzung für die Anerkennung eines Tests durch die Behörden. Die Behörden schreiben vor, welche Tests zu der Registrierung von Chemikalien und der Zulassung von Medikamenten durchgeführt werden müssen.

In der Grundlagenforschung, Zeitraum ca. 3 bis 5 Jahre





Langer Weg bis zur Validierung. Damit neue 3R-Methoden bei gesetzlich vorgeschriebenen Prüfungen angewendet werden können, müssen sie zunächst validiert werden. Dabei wird untersucht, ob die Methode wirklich eine Alternative darstellt, welche vergleichbare Sicherheit liefert wie der Tierversuch.

Freiheit der Grundlagenforschung

All diese von ECVAM beurteilten Methoden haben jedoch praktisch keine Bedeutung für die Grundlagenforschung an Hochschulen oder die angewandte Forschung in der Industrie. Denn dort sind weder Validierungen noch die Wahl der 3R-Methode vorgeschrieben. Hier gilt die Freiheit der Wissenschaft. Methoden werden verbreitet, indem sie in einer Fachzeitschrift veröffentlicht werden, sodass jeder Forscher sie ausprobieren, überprüfen und verbessern kann. Sobald eine Methode in einer Fachzeitschrift publiziert

wurde, hat sie öffentlichen Status und die Behörden können darauf Bezug nehmen.

Die Umsetzung publizierter Methoden in die Praxis geschieht in der Schweiz über das offizielle Bewilligungsverfahren: Füllt ein Forscher ein Gesuch für einen Tierversuch aus, muss er angeben, ob es eine versuchstierfreie oder weniger belastende Methode zur Problematik gibt. Übersieht der Forscher eine Methode, so wird ihn die Bewilligungsbehörde darauf aufmerksam machen und nachfragen, weshalb die Methode nicht in Betracht

gezogen wird. Die Behörde kann zwar den Forscher nicht dazu zwingen, eine bestimmte Methode anzuwenden, der Versuch wird dann aber in dieser Form wahrscheinlich nicht bewilligt.

—
<http://ecvam.jrc.cec.eu.int>

Gut ausgebildetes Personal macht bessere Tierversuche

Einer der grössten Fortschritte bei den Tierversuchen wurde in der Ausbildung erzielt. Heute hat jede Person, die in der Schweiz mit Versuchstieren arbeitet, eine fundierte Ausbildung absolviert und ist zu regelmässigen Weiterbildungen verpflichtet.



Seit 1999 regelt eine Verordnung des Bundes die Anforderungen an die Aus- und Weiterbildung für Personen, die Tierversuche durchführen oder leiten. Zur Ausbildung gehören nebst einer biologisch-medizinischen Grundausbildung auch Kenntnisse im Bereich 3R. «Besser ausgebildetes Personal führt zu besseren Tierversuchen. Dies ist wohl einer der grössten Fortschritte im Bereich Tierversuche in den letzten zehn Jahren», sagt Peter Maier, wissenschaftlicher Berater der Stiftung Forschung 3R. Denn bessere Ausbildung bedeutet einen verantwortungsvolleren Umgang mit Tieren im Versuch.

In einer obligatorischen, einwöchigen Ausbildung werden die Grundkenntnisse für Tierversuche vermittelt. Dabei wird nicht nur der Umgang mit den Tieren praktisch geübt, sondern es werden auch die Vorteile und Grenzen von In-vitro-Methoden aufgezeigt.

Lernen im Internet

Für die persönliche Weiterbildung von Personen, welche Tierversuche durchführen oder leiten, realisierte die Stiftung Forschung 3R im Jahre 2004 das Internet-Lernprogramm «3R Trainingskurs». Das Programm ermöglicht auf Deutsch oder Englisch eine Vertiefung der Kenntnisse über 3R-Methoden. Das Programm ist von der Vereinigung der Kantonstierärzte anerkannt worden. Es wird ständig aktualisiert und bietet die Möglichkeit, via Internet eine Prüfung abzulegen.

<http://3R-training.tierversuch.ch>

Auf die Aus- und Weiterbildung von Personen, welche mit Versuchstieren arbeiten, wird heute grossen Wert gelegt.

«3R ist ein Konzept,
keine Ideologie.»

Peter Maier,
Universität Zürich,
Stiftung Forschung 3R



In der Vergangenheit wurden Diskussionen über die Anwendung der 3R-Grundsätze oft ideologisch geführt. Heute hat sich diese Diskussion etwas entspannt: Gut ausgebildetes Personal kann entscheiden, ob überhaupt und welche Tierversuche für die Beantwortung einer wissenschaftlich relevanten Frage benötigt werden. Oft führen Tierversuche und In-vitro-Methoden kombiniert zu den besten Ergebnissen. «3R ist ein Konzept, keine Ideologie», erklärt Peter Maier. Im Idealfall gelingt es, mit Hilfe von In-vitro-Methoden so viel Informationen zu sammeln, dass der Schritt zum Tierversuch überflüssig wird.

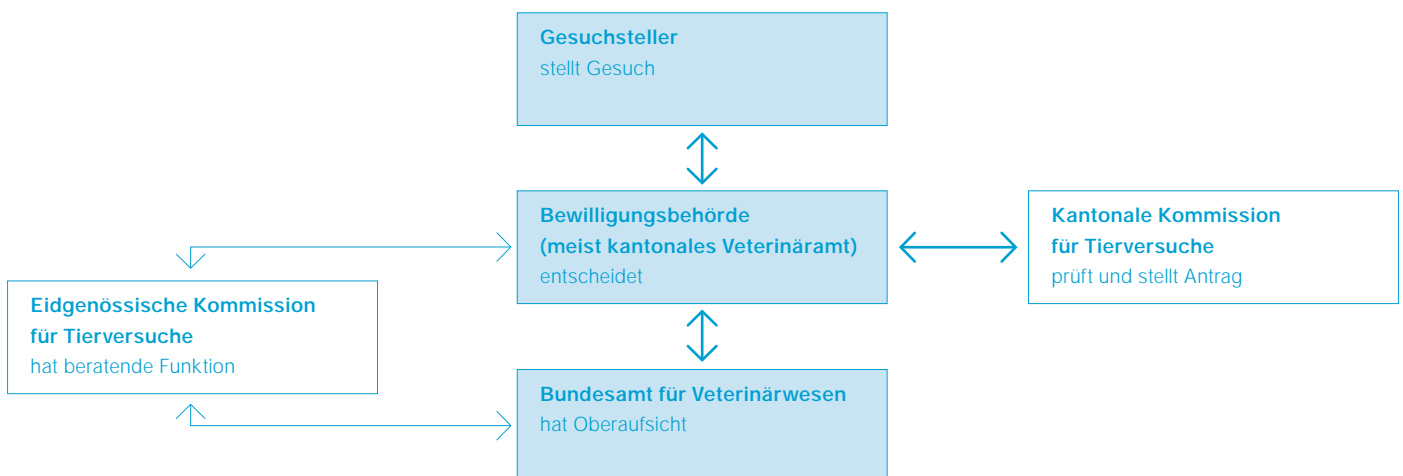
Die Versuchsleiter lernen in der Ausbildung aber auch, dass weder ein Tierversuch

noch eine Ersatzmethode eine 100-prozentige Sicherheit bieten können. Nicht alle Daten, welche an Nagern gewonnen werden, können an Menschen überprüft werden. Zum Beispiel können Tests zur akuten toxischen Dosis natürlich nicht am Menschen durchgeführt werden. Forschern bleibt in diesen Fällen einzig eine grobe Abschätzung. Es gibt denn auch immer wieder Fälle, bei denen Substanzen, welche vorgängig an Tieren getestet und für sicher befunden wurden, in klinischen Versuchen an Menschen unvorhersehbare Nebenwirkungen hervorrufen. Das Problem liegt unter anderem darin, dass Nebenwirkungen beim Menschen wie Schwitzen, Schwindel, Übelkeit oder individuelle allergische Reaktionen im Tierversuch kaum erfasst werden können.

Der Grundausbildung folgen regelmäßige Weiterbildungen. Auch diese sind geregelt und werden von den kantonalen Veterinärämtern koordiniert und überwacht. Alle Versuchsleiter und Personen, die Tierversuche durchführen, müssen pro Jahr einen Tag Weiterbildung absolvieren, damit sie auf dem neuesten Stand bleiben. Zu diesen gehören Veterinärmediziner, Biologen, Mediziner, Biochemiker, Biologielaboranten und Tierpfleger. Sie arbeiten an Hochschulen, Fachhochschulen, in der pharmazeutischen Industrie oder an Instituten, welche im Auftrag anderer Tierversuche durchführen.

www.bvet.admin.ch/themen/tierschutz

Wie läuft ein Bewilligungsverfahren ab?



Das Gesuch als Qualitätscheck

In der Ausbildung wird Wert darauf gelegt, dass die Versuchsleiter lernen, Tierversuche korrekt zu beschreiben und zu begründen. Vor jedem Tierversuch muss ein umfassendes Gesuch ausgefüllt werden, in dem Absicht und Methoden dargelegt werden. Der Forscher muss auch eine Güterabwägung (Nachteile für das Tier versus Erkenntnisgewinn für den Menschen) vornehmen und diese darlegen. Insofern bildet das Gesuch ein wertvolles Instrument, das die Forscher verpflichtet, sich zu hinterfragen: Was will ich genau untersuchen und wie? Damit wird sichergestellt, dass sich

der Forscher bis ins Detail überlegt hat, wie er vorgehen möchte, zum Beispiel bei der Schmerzbehandlung. Das Gesuch wird von der kantonalen Kommission für Tierversuche geprüft und sie stellt Antrag. Wenn nichts zu beanstanden ist, wird der Tierversuch bewilligt. Durch dieses Verfahren werden die Qualität und die Notwendigkeit des Versuchs abgesichert und legitimiert. Ein solches, von externen Begutachtern abhängiges Vorgehen ist in der Grundlagenforschung einzigartig und kommt in keinem anderen Forschungsbereich vor.

Globalisierung auch bei 3R

Der 3R-Gedanke ist weltumspannend: Viele Industrieländer beachten im Tierversuchsbereich diese Prinzipien. In Europa haben sich die vier Interessengruppen Behörden, Tierschutz, Industrie und Wissenschaft in vielen Ländern zu einer 3R-Organisation zusammengeschlossen.

Wenn es um die Durchführung von Tierversuchen geht, sind von Land zu Land kleinere und grössere Unterschiede festzustellen – auch kulturelle: In den meisten europäischen Ländern und in entwickelten Staaten auf andern Kontinenten wird der voraussichtliche Schweregrad für die Versuchstiere mit Zahlen oder Buchstaben im Gesuch angegeben. In der Schweiz wird sogar die tatsächlich erlittene Belastung jedes Tieres am Ende des Jahres an das Bundesamt für Veterinärwesen gemeldet. Die Engländer kennen zum Beispiel noch kein System zur Beurteilung der Schweregrade von Tierversuchen. In den USA unterstehen Nager

gemäss Animal Welfare Act nicht dem Tierschutzgesetz – in der Schweiz machen Nager 90 Prozent aller Versuchstiere aus. Einige Länder wie die Schweiz sind bekannt für eine konsequente Kontrolle der Vorschriften und Labors im Bereich Tierversuche. Andere, wie zum Beispiel manche Entwicklungsländer, wenden ihre Standards lascher an oder haben gar keine.

Eine Plattform für den Gedankenaustausch

In Europa haben sich in vielen Ländern Organisationen gebildet, in welchen sich die vier Interessengruppen Behör-

den, Tierschutz, Industrie und Hochschulen zu einem gemeinsamen Vorgehen betreffend 3R zusammenfinden. Die Dachorganisation dieser 3R-Organisationen heisst Ecopa (European Consensus-Platform for Alternatives) und hat ihren Sitz in Belgien. Ecopa ist eine Plattform für den Gedanken- und Informationsaustausch. Sie wurde unter tatkräftiger Mitwirkung der Stiftung Forschung 3R im Herbst 2002 gegründet. Ziel von Ecopa ist es unter anderem, Schwergewichte in der Erforschung der 3R-Methoden zu koordinieren. Über Ecopa läuft auch der Kontakt zu ähnlichen Organisationen in Japan und den USA.

Chemikaliertestprogramm REACH – ein Sonderfall

Die EU hat vor, in den nächsten Jahren 30 000 Chemikalien auf ihre gesundheitsschädigende Wirkung und Umweltverträglichkeit zu prüfen. Für eine Mehrheit der Chemikalien, welche vor 1981 auf den Markt kamen, fehlen diese Angaben. Sie bergen daher ein gewisses Risiko für Mensch und Umwelt. Getestet werden alle Substanzen, die in Mengen von mehr als einer Tonne pro Jahr in der EU hergestellt oder in diese importiert werden. Alle diese Stoffe werden dann bei einer EU-Chemikalienagentur registriert. Besonders Besorgnis erregende Chemikalien, weil beispielsweise Krebs erregend, benötigen zudem eine Zulassung zur weiteren Verwendung.

Das Programm mit dem Namen REACH (Registrierung, Evaluierung und Authorisierung von Chemikalien) kostet zwischen vier und acht Milliarden Euro und beginnt im Jahre 2008. Was aus Konsumentensicht erfreulich ist, hat gravierende Folgen für die Versuchstiere. REACH wird die Anzahl Versuchstiere für Toxizitätstests in den nächsten zehn Jahren erheblich ansteigen lassen. Frühere Schätzungen gingen von 60 Millionen Tieren aus.

Heutige Schätzungen gehen im Minimum von drei bis vier Millionen aus. Für REACH gilt daher, dass Tierversuche möglichst reduziert und entsprechende Forschung zur Entwicklung und Validierung der Alternativmethoden im Sinne von 3R gefördert werden. Da mit den eigentlichen Tierversuchen erst im Jahre 2011 begonnen wird, bleibt noch etwas Zeit, um entsprechende 3R-Methoden zu erforschen und zu prüfen. Die EU hat 80 Millionen Euro für entsprechende Forschungsprojekte zur Verfügung gestellt.

Diese Methoden werden dann durch ECVAM validiert. Thomas Hartung, Leiter von ECVAM, schätzt, dass die Alternativmethoden zu einer 50-prozentigen Reduktion der Versuchstierzahlen im Rahmen von REACH führen werden. Weitere 20 Prozent Reduktion werden erreicht durch die Anwendung von Computermethoden.

http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/reach_intro.htm

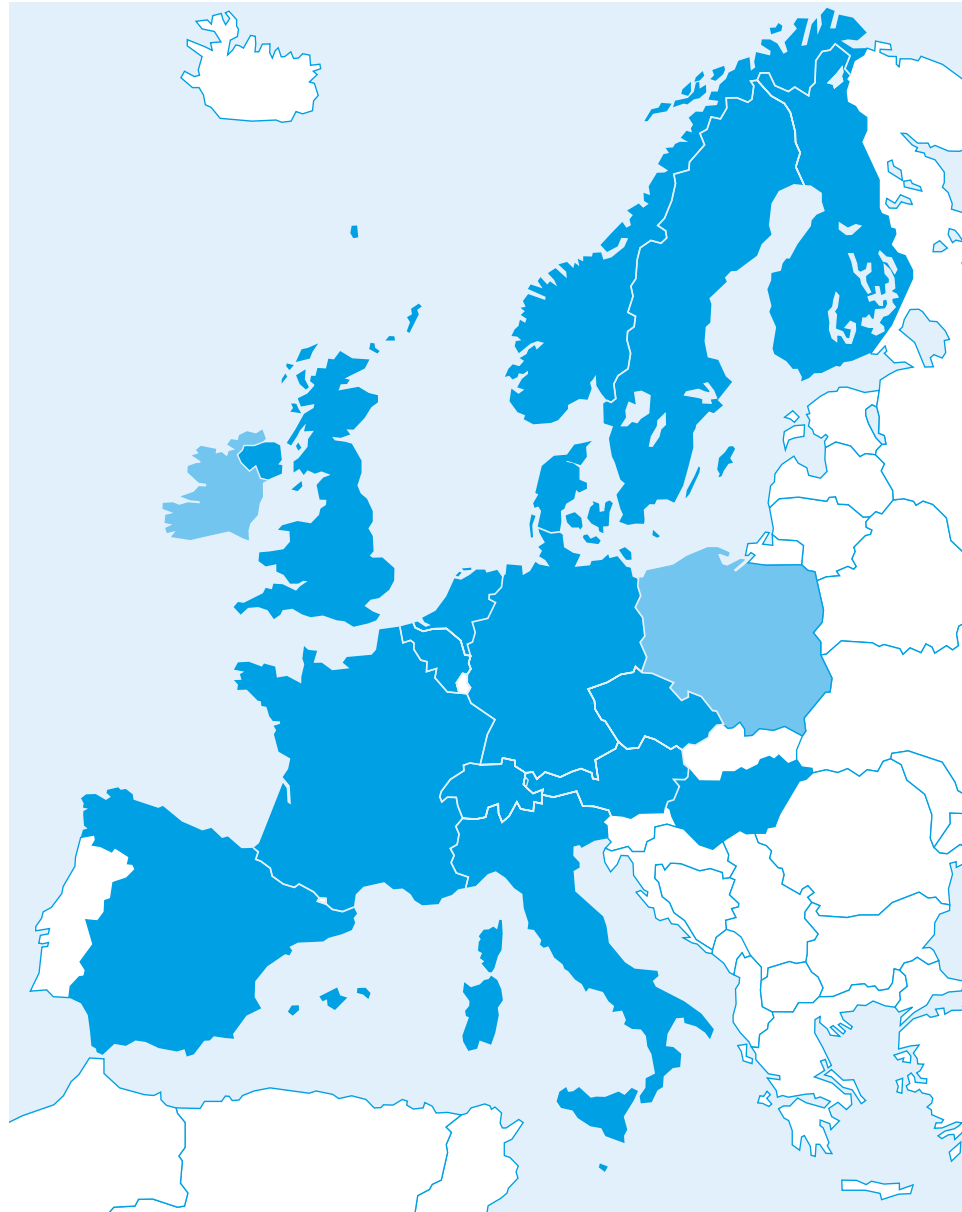
Verbreitung des 3R-Gedankens in Europa

Mitte 2007 waren 15 Länder beteiligt: Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Grossbritannien, Holland, Italien, Norwegen, Österreich, Schweiz, Schweden, Spanien, Tschechien und Ungarn (siehe Karte).

Eine weitere Organisation, die europäisch und teils auch international tätig ist, ist ECVAM, das europäische Zentrum für die Validierung von Alternativmethoden (siehe auch Box Seite 30). ECVAM verfolgt das Ziel, die Akzeptanz der Forschung ohne Versuchstiere zu steigern und auf europäischem Level die unabhängige Validierung entsprechender Tests zu fördern. ECVAM betreibt zudem eine Datenbank, welche detaillierte Informationen zu den bereits validierten Methoden umfasst.

Das amerikanischen Pendant zu ECVAM ist ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods). Die Organisation wurde 1997 gegründet und verfolgt sehr ähnliche Ziele wie ECVAM.

www.ecopa.eu



Ecopa ist die Dachorganisation aller nationalen 3R-Organisationen

■ Ecopa-Vollmitglieder
■ Assoziierte Ecopa-Mitglieder



Sitz der ECVAM ist in Ispra, Italien. ECVAM ist eine Institution der europäischen Kommission.

Thomas Hartung,
Universität Konstanz/ECVAM

Eine Vision zeitigt Erfolge

Seit 1987 unterstützt die Stiftung Forschung 3R Forschungsvorhaben mit dem Ziel, tierversuchsfreie Methoden zu entwickeln. Bis Mitte 2007 wurden 108 Projekte unterstützt. Mit der Umsetzung einiger Projekte in die Praxis konnten unzählige Tiere geschont werden.

Im Herbst 1985 formierte sich im eidgenössischen Parlament eine Arbeitsgruppe für Tierversuchsfragen – insbesondere auf Initiative von Nationalrätin Susi Eppenberger und Nationalrat Hugo Wick. Dies unter dem Eindruck der jahrelangen Auseinandersetzungen um die eidgenössische Volksinitiative «für die Abschaffung der Vivisektion», welche in der Volksabstimmung vom 1. Dezember 1985 abgelehnt wurde, und dem nächsten Versuch mit einer eidgenössischen Volksinitiative «zur Abschaffung der Tierversuche und der Vivisektion», die nicht zustande kam. Die Arbeitsgruppe suchte nach einem Weg, um die interessierten Kreise Politik, Verwaltung, Tierschutz und Industrie für eine sachliche Lösung der Probleme zusammenzubringen. «Wir wollten etwas für die Versuchstiere tun, ohne die Pharmaindustrie aus der Schweiz zu vertreiben», sagt Hugo Wick, ehemaliger CVP-Nationalrat und Präsident der Stiftung Forschung 3R von 1995 bis 2007.

So wurde die Idee des «Finanz-Pool 3R» konkretisiert, um die Forschung auf dem Gebiet der 3R-Methoden mit Geldmitteln des Bundes und der forschenden pharmazeutischen Industrie, vertreten durch die Interpharma, zu fördern.

Seit 20 Jahren fließen Forschungsgelder

Am 13. Februar 1987 war es so weit: Die Stiftung Forschung 3R wurde durch drei Parlamentarier, die Interpharma und den FFVFF (heute: Animalfree Research) gegründet. Noch im selben Jahr lief die Forschungsförderung an.

Die Stiftung Forschung 3R unterstützt Forschungsprojekte aus einem weiten Umfeld, sofern sie erfolgversprechende, neue Ansätze zum Ersatz, zur Verringerung oder der Verbesserung von Tierversuchen zum Ziel haben. Besonders wichtig ist heute die Anwendung der 3R-Grundsätze im Bereich der biomedizi-

nischen Forschung und der Entwicklung von Arzneimitteln. Hier werden die meisten Tiere verwendet und daher braucht es Forscher, die sich zwar auf die Lösung einer wissenschaftlichen Frage konzentrieren, aber innerhalb ihres Forschungsprojekts bereit sind, neue 3R-Methoden zu entwickeln. «Genau hier kann die Stiftung die Forscher unterstützen und neue Ideen anregen», erklärt Peter Maier, wissenschaftlicher Berater der Stiftung Forschung 3R. Die Unterstützung der Stiftung Forschung 3R erfolgt im Übrigen oft in Ergänzung zu wissenschaftlichen Fonds wie dem Schweizerischen Nationalfonds.

Die Stiftung legt grossen Wert darauf, dass die Forschungsdaten nach Abschluss der Projekte publiziert werden. Nur so ist gewährleistet, dass die Erkenntnisse in den entsprechenden Forscherkreisen auch Beachtung finden und in der Zukunft berücksichtigt werden.

Meilensteine

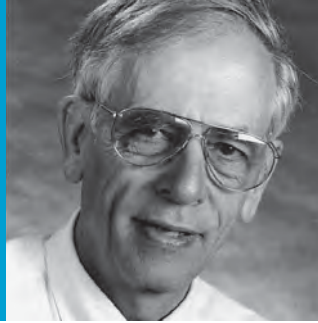
■ Seit der Errichtung im Jahre 1987 hat die Stiftung 108 Projekte bewilligt und mit rund 15 Millionen Franken Forschungsbeiträgen unterstützt (Stand Mitte 2007). Ein Verzeichnis aller Projekte mit den auf englisch verfassten Projektbeschreibungen mit Zielen, Methoden und Ergebnissen ist im Internet zugänglich. Pro Jahr werden im Schnitt etwa fünf Projekte genehmigt, welche meist zwei bis drei Jahre lang unterstützt werden.

■ Seit dem Jahre 1994 werden erfolgreiche Forschungsprojekte in kurzen, illustrierten 3R-Info-Bulletins vorgestellt. Bis Mitte 2007 wurden 36 solcher Bulletins erstellt. Sie werden jeweils an mehr als 1000 Interessierte versandt und werden auch im Internet präsentiert.

■ Im Jahre 1995 wurde in 29 verschiedenen Labors in der Schweiz die Herstellung von monoklonalen Antikörpern mit Hilfe von Bioreaktoren anstelle von Mäusen validiert und dieser In-vitro-Methode (Methode im Reagenzglas) zum Durchbruch verholfen.

■ Seit dem Jahre 2005 bietet die Stiftung im Internet einen Online-Trainingskurs für die persönliche und fachliche Weiterbildung von Personen an, welche Tierversuche durchführen oder leiten. Mit Hilfe von Texten, Bildern, Links und Dokumenten können Interessierte sich über 3R-relevante Themen und die gesetzlichen Vorschriften informieren.

Hugo Wick ist Gründungsmitglied der Stiftung Forschung 3R und präsierte die Stiftung während 12 Jahren.



Der Stiftungsrat vereint verschiedene Interessen

Der neunköpfige Stiftungsrat setzt sich gemäss Stiftungsurkunde zusammen aus je zwei Vertretern der Wirtschaft, des Tierschutzes, des Bundesamtes für Veterinärwesen sowie drei Vertretern der parlamentarischen Gruppe für Tierversuchsfragen.

Ihm obliegt die Geschäftsführung der Stiftung Forschung 3R. Dabei wird er unterstützt durch den wissenschaftlichen Berater und das Sekretariat. Über die Gewährung oder die Ablehnung von Forschungsbeiträgen entscheidet er nach den von ihm festgelegten Richtlinien und Prioritäten auf Antrag des Expertenausschusses.

Der Expertenausschuss bietet Gewähr für eine fachkundige Beurteilung

Der Expertenausschuss besteht aus mindestens vier (heute neun) Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen aus verschiedenen Fachbereichen. Vertreten sind Fachleute aus dem Hochschulbereich, der Industrie und der Verwaltung sowie des Tierschutzes. Als Spezialisten auf ihren spezifischen Fachgebieten bieten sie in der Zusammenarbeit Gewähr für eine fachkundige und ausgewogene Beurteilung der eingereichten Forschungsprojekte. Den Vorsitz führt der wissenschaftliche Berater der Stiftung.

Der Expertenausschuss beurteilt die Beitragsgesuche für Forschungsprojekte und stellt dem Stiftungsrat Antrag auf Genehmigung des Forschungsprojekts sowie Zusage eines bestimmten Beitrags oder auf Abweisung des Gesuchs.



Hans Wyss
Bundesamt für
Veterinärwesen



Susanne Scheiwiler
Animalfree Research



Behörde

3R-Methoden fördern: ein gesetzlicher Auftrag

Das Bundesamt für Veterinärwesen hat den gesetzlichen Auftrag, die Anerkennung und Anwendung von 3R-Methoden zu fördern. Die Förderung von 3R-Methoden gehört denn auch zu den Prioritäten der BVET-Forschung. Diese wird weitgehend durch die Stiftung Forschung 3R sichergestellt. Das BVET engagiert sich in der Stiftung durch jährliche finanzielle Beiträge sowie durch Mitwirkung im Expertenausschuss und im Stiftungsrat.

Doch wie wirkt sich die Arbeit der Stiftung für den Tierschutz aus? Die von der Stiftung unterstützten Projekte orientieren sich stark an der Grundlagenforschung. Ergebnisse daraus sind Bausteine in einem Mosaik, welche in der Forschung zu punktuellen Verbesserungen führen und indirekt zu einem späteren Zeitpunkt auch Auswirkungen auf die Tierschutzverordnung oder Vollzugshilfen haben. Zwei Beispiele dafür: So entstand aufgrund eines von der Stiftung ermöglichten Projektes eine Richtlinie des Bundesamtes zur Herstellung von monoklonalen Antikörpern. In der Schweiz werden solche Antikörper fast nur noch ohne Versuchstiere hergestellt. Als Ergebnis eines anderen 3R-Projektes können Infektionen, welche durch bestimmte Bakteriengifte (Clostridien-Toxine) hervorgerufen werden, mittels einer PCR-Analyse nachgewiesen werden. Früher war ein solcher Nachweis nur mittels Tierversuch möglich.

Tierschutz

Refinement ist nicht genug

Das 3R-Prinzip führte ab Mitte der 70er-Jahre zu einem Wandel in der Beziehung zwischen Tierschutz und Wissenschaft, indem es den Dialog zwischen den Forschenden und Tierschutzvertretern ermöglichte. Bis heute fand das 3R-Prinzip Eingang in verschiedene Gesetzestexte und es stellt sich fast 50 Jahre nach dessen Propagierung durch Russell und Burch die Frage, inwieweit die 3R in den Forschungslabors der Schweiz auch tatsächlich umgesetzt werden. Gute Nachrichten gibt es hier beim Refinement zu vermeiden. Verbesserte Tierhaltungen mit «angereicherter» Umgebung haben in vielen Labors Einzug gehalten. Auch der Einsatz von Schmerzmitteln und ein Versuchsabbruch, wenn die Tiere zu sehr leiden, werden heute in der Schweiz von den Forschenden kaum mehr in Frage gestellt. Wie sieht es aber mit der Reduzierung oder dem Ersatz von Tierversuchen aus? Hier gibt es noch viel zu tun. Besonders in der Grundlagenforschung ist der Tierversuch immer noch das Mittel der Wahl. Die Bereitschaft, gerade in diesem Bereich auf alternative Möglichkeiten umzusteigen, ist eher gering – wohl auch, weil die Forschenden befürchten, wichtige Informationen zu verpassen und weil ein In-vitro-Test weniger Anerkennung in Wissenschaftskreisen verspricht. Komplexe Prozesse in intakten Organismen zu studieren, hat noch immer eine hohe Akzeptanz. Oft sind Tierversuchsleiter zudem nicht mit In-vitro-Methoden vertraut.

Es ist fast 50 Jahre nach Einführung des 3R-Prinzips an der Zeit, den Ersatzmethoden den Stellenwert zuzuerkennen, der ihnen gebührt – dies nicht nur aus tierschützerischen, sondern auch aus wissenschaftlichen Überlegungen. Bereits 1959 haben Russell und Burch in ihrem Standardwerk gefordert, dass es nicht genügt, sich «nur» für Refinement stark zu machen. Das Ziel muss immer der Ersatz von Tierversuchen sein.

Thomas Cueni
Interpharma



Max Gassmann
Universität Zürich



Industrie

Dialog statt Konfrontation

Das Spannungsfeld zwischen Nützen und Schützen prägt die Diskussion um die Tierversuche.

Die Gründung der Stiftung Forschung 3R vor 20 Jahren war eine europäische Pionierleistung. Das gemeinsame Engagement von Politik, Tierschutz, Behörde und Pharmaindustrie in der Stiftung führte unterschiedliche Interessen an einen Tisch mit einem gemeinsamen Ziel: Tierschutz durch Förderung der Forschung im Bereich 3R. Diese Forschung sollte zu Erkenntnissen führen, welche bessere Resultate erbringen, mit geringerer Belastung für die Versuchstiere.

Die Unterstützung der Stiftung durch die Interpharma ist Zeichen eines klaren Bekenntnisses der Industrie, dass Tierversuche nur insoweit durchgeführt werden sollen, als sie für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn notwendig sind. Entsprechend sind belastende Tierversuche auf das unerlässliche Mass zu beschränken. Trotz der erzielten Fortschritte muss man aber festhalten, dass viele Krankheiten nach wie vor nicht geheilt werden können und die Prüfung der Sicherheit und der Wirksamkeit von Medikamenten noch immer – zum Schutze der Patienten – Tierversuche erfordert. Die Arbeit der Stiftung Forschung 3R ist noch nicht beendet. Sie steht in Zukunft wie heute im Zeichen des Dialogs und der Kooperation statt der Konfrontation.

Wissenschaft

Das Ziel zählt in der Grundlagenforschung

Tierversuche sind in zahlreichen Bereichen der biomedizinischen Forschung und an vielen Hochschulinstituten nötig. Daran beteiligt sind Naturwissenschaftler, insbesondere Biologen, Veterinärmediziner, Mediziner sowie Biologielaboranten, Doktoranden und Assistenten.

Es liegt in der Natur der Forschung, dass in erster Linie die Fragestellung, das heisst das Ziel des Projektes, oberste Priorität besitzt. Für die Methode, mit welcher das wissenschaftliche Ziel optimal erreicht werden soll, trägt der Forscher die Verantwortung, denn er trägt auch die Konsequenzen bei Erfolg oder Misserfolg. Er muss entscheiden, ob ein Tierversuch nötig ist oder ob das Ziel mit anderen Mitteln erreicht werden kann.

Das Prinzip der 3R bildet den bestmöglichen Rahmen, um diese Wahl zu treffen. Die 3R sind eine Voraussetzung, um gute Forschung zu betreiben, beziehungsweise um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten. Deshalb besteht insbesondere an den Hochschulen ständig Bedarf an einer qualifizierten Aus- und Weiterbildung im Bereich Versuchstierkunde zur Realisierung von Verbesserungen im experimentellen Tierversuch und zur Aktualisierung des Kenntnisstands über mögliche Ersatzmethoden. Dieser Herausforderung nehmen sich die Hochschulen mit hoher Priorität an.

Die Stiftung Forschung 3R

3R steht für Replace (ersetzen), Reduce (vermindern), Refine (verfeinern). Dahinter steht die Strategie, Tierversuche zu ersetzen, deren Anzahl zu verringern oder die Belastung der Tiere zu vermindern. Die Stiftung Forschung 3R unterstützt Forschungsprojekte im Bereich 3R. Sie ist ein Gemeinschaftswerk der parlamentarischen Gruppe für Tierversuchsfragen (Politik), der Interpharma (Verband der forschenden pharmazeutischen Industrie) und der Stiftung Animalfree Research (ehemals FFVFF). Die Finanzierung erfolgt zu gleichen Teilen durch Beiträge der forschenden pharmazeutischen Industrie (Interpharma) und des Bundesamts für Veterinärwesen.

Für die Evaluation der vorgeschlagenen Forschungsprojekte und Beitragsgesuche hat der Stiftungsrat einen Experten Ausschuss eingesetzt. Diesem gehören renommierte Wissenschaftler aus Hochschulen und Industrie sowie Vertreter von Verwaltung und Tierschutz an.

Die von der Stiftung Forschung 3R in den letzten Jahren unterstützten Forschungsaktivitäten haben mitgeholfen, neue und bessere Methoden zu entwickeln und so die Zahl der Tierversuche in der Schweiz zu senken. Seit ihrer Gründung im Jahre 1987 hat die Stiftung über 100 Forschungsprojekte unterstützt.

