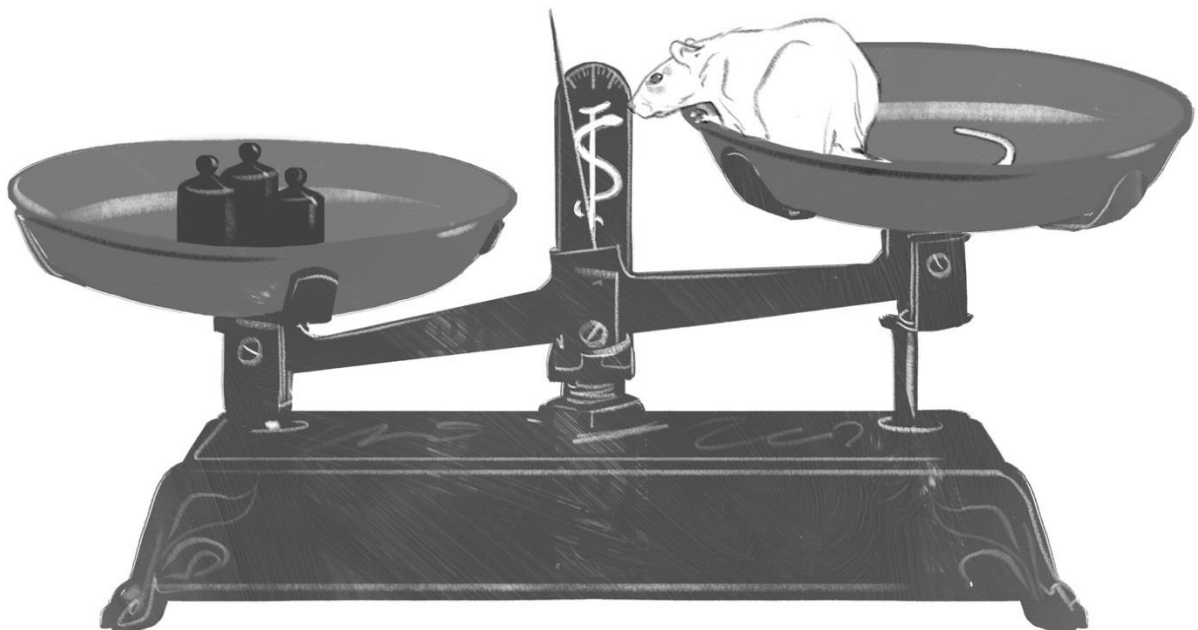




Referate der 10. Tierversuchstagung

# „Qualität und Aussagekraft von Tierversuchen“



Kongresszentrum Hotel Arte, Olten  
9. Mai 2017

**Die Referentinnen und Referenten der 10. STS-Tierversuchstagung  
„Qualität und Aussagekraft von Tierversuchen“  
vom 9. Mai 2017 im Hotel Arte, Olten**

**Prof. Dr. Hanno Würbel**

Leiter Abteilung Tierschutz, Veterinary Public Health Institute Vetsuisse Fakultät,  
Universität Bern, Bern

**[hanno.wuerbel@vetsuisse.unibe.ch](mailto:hanno.wuerbel@vetsuisse.unibe.ch)**

**Prof. Dr. Andrew Knight**

Professor für Tierschutz und Ethik, Direktor Center for Animal Welfare,  
University of Winchester, UK

**[drandrewknight40@gmail.com](mailto:drandrewknight40@gmail.com)**

**Prof. Dr. Anne Beuter**

Emeritus Professorin der Neurowissenschaften,  
Bordeaux Polytechnic Institute, Frankreich

**[anne.beuter@wanadoo.fr](mailto:anne.beuter@wanadoo.fr)**

**Dr. med. vet. Kaspar Jörger**

Leiter Abteilung Tierschutz, Bundesamt für Lebensmittelsicherheit  
und Veterinärwesen BLV, Bern

**[kaspar.joerger@blv.admin.ch](mailto:kaspar.joerger@blv.admin.ch)**

**lic. jur. Vanessa Gerritsen**

Stellvertretende Geschäftsführerin TIR,  
Mitglied Zürcher Tierversuchskommission, Zürich

**[gerritsen@tierimrecht.org](mailto:gerritsen@tierimrecht.org)**

**Maya Graf**

Nationalrätin Grüne Partei der Schweiz, Mitglied der Wissenschafts-,  
Bildungs- und Kulturkommission WBK-NR, Bern

**[maya.graf@parl.ch](mailto:maya.graf@parl.ch)**

**Dr. Jens Kelm**

Leiter Technologie und Mitbegründer InSphero AG, Schlieren

**[jens.kelm@insphero.com](mailto:jens.kelm@insphero.com)**

**Dr. Inge Herrmann (vertreten durch Dr. Nils Bohmer)**

Forschungsgruppenleiterin, EMPA, St. Gallen

**[inge.herrmann@empa.ch](mailto:inge.herrmann@empa.ch)**

**Prof. Dr. Thorsten Buch**

Direktor Institut für Labortierkunde der Universität Zürich, Zürich  
**thorsten.buch@uzh.ch**

**Prof. Dr. med. vet., dipl. ECLAM Margarete Arras**

Universität Zürich, Division of Surgical Research, Universitätsspital Zürich,  
Departement of Surgery, Zürich  
**margarete.arras@usz.ch**

**Prof. Dr. Christian Leumann**

Rektor Universität Bern, Präsident Delegation Forschung,  
Projektleiter Konzeptentwicklung 3RCC (Nationales 3R Kompetenzzentrum),  
swissuniversities, Bern  
**christian.leumann@rektorat.unibe.ch**

# Inhalt

Dr. med. vet. MLaw Julika Fitzi-Rathgen <b>Einleitung</b> .....	6
Prof. Dr. Hanno Würbel <b>Wissenschaftliche Qualität von Tierversuchen – Erkenntnisse und Massnahmen</b> .....	7
Prof. Dr. Andrew Knight <b>Systematische Überprüfungen von Tierversuchen legen die Grenzen von Forschung und klinischem Nutzen offen</b> .....	9
Prof. Dr. Anne Beuter <b>Computerisierte Neurowissenschaft als Alternative für Tiermodelle zur elektrostimulativen Behandlung des Gehirns</b> .....	10
Dr. med. vet. Kaspar Jörger <b>Das Bewilligungsverfahren für Tierversuche in der Schweiz</b> .....	15
lic. jur. Vanessa Gerritsen <b>"Qualität ungenügend" – die Sicht als Mitglied einer Tierversuchs- Kommission</b> .....	24
Maya Graf <b>Den Umstieg auf Ersatzmethoden darf die Schweiz nicht verpassen</b> Wenn die Qualität von Tierversuchen in der Kritik steht, ist es höchste Zeit, auf die Förderung, Entwicklung und Implementierung von Ersatzmethoden zu setzen .....	27
Dr. Jens Kelm <b>Von Mikrogeweben zu Mikrophysiologischen Systemen: Chancen, um Tierversuche zu verringern</b> .....	30
Dr. Inge Herrmann (vertreten durch Dr. Nils Bohmer) <b>Magnetische Blutreinigung: Vom Konzept zur Anwendung</b> .....	31
Prof. Dr. Thorsten Buch <b>Umsetzung der 3R – ist Geld das Problem?</b> .....	32

Prof. Dr. med. vet., dipl. ECLAM Margarete Arras  
**Refinement – das vergessene R?** ..... 36

Prof. Dr. Christian Leumann  
**Das neue Kompetenzzentrum 3R** ..... 40

Dr. med. vet. M<sup>Law</sup> Julika Fitzi-Rathgen  
Fachstelle Tierversuche & Gentechnologie

**SCHWEIZER TIERSCHUTZ STS**  
Geschäftsstelle  
Dornacherstrasse 101/Postfach  
CH - 4018 Basel

Tel. 0041-(0)61-365 99 99  
Fax 0041-(0)61-365 99 90  
[sts@tierschutz.com](mailto:sts@tierschutz.com)  
[www.tierschutz.com](http://www.tierschutz.com)

# Einleitung

Dr. med. vet. MLaw Julika Fitzi-Rathgen, Fachstelle Tierversuche & Gentechnologie, Schweizer Tierschutz STS, anlässlich der 10. STS-Tierversuchstagung "Qualität und Aussagekraft von Tierversuchen" vom 9. Mai 2017 in Olten

Vielen Tierversuchen an Schweizer Universitäten und Hochschulen wurde kürzlich gerade von 2 Studien eine ungenügende Qualität und Aussagekraft attestiert. Ähnliche Studien in anderen Ländern kamen zu gleichen Resultaten. Haben Tierversuche nicht nur ein ethisches und tierschützerisches, sondern auch ein wissenschaftliches Problem? Diese wichtige Problematik soll deshalb an der diesjährigen 10. STS-Tierversuchstagung im Fokus stehen.

Ist die wissenschaftliche Qualität von Tierversuchen nicht gegeben, so muss auch die Aussagekraft und der Erkenntnisgewinn der Untersuchungen in Frage gestellt werden. Welche Konsequenzen ziehen die Forschenden an Universitäten und Hochschulen, aber auch Politik und Behörden aus dieser Tatsache?

Wäre es nicht an der Zeit, das Forschungsmodell „Tierversuch“ hinter sich zu lassen und die jährlich weit über 100 Millionen Franken Steuergelder sinnvoller, nämlich in die 3R-Prinzipien – Replacement, Reduction, Refinement, insbesondere in die Förderung und Implementation von Ersatzmethoden zu investieren?

Tatsache ist, dass sich die 3R-Prinzipien bis heute nicht so durchgesetzt haben, wie es der Gesetzgeber 1993 im Tierschutzgesetz festschrieb. Obwohl Ersatzmethoden ein ausgewiesenes wirtschaftliches und wissenschaftliches Potential haben, wird es in der Schweiz bislang kaum genutzt.

Kompetente Referentinnen und Referenten aus dem In- und Ausland werden heute über die sachlichen und emotionalen Aspekte dieser Thematik diskutieren.

# Wissenschaftliche Qualität von Tierversuchen – Erkenntnisse und Massnahmen

Prof. Dr. Hanno Würbel, Leiter Abteilung Tierschutz, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern, anlässlich der 10. STS-Tierversuchstagung „Qualität und Aussagekraft von Tierversuchen“ vom 9. Mai 2017 in Olten

Im Zuge der sogenannten «Reproduzierbarkeitskrise» in den biomedizinischen Wissenschaften wird zunehmend auch der Erkenntnisgewinn aus Tierversuchen und damit deren ethische Vertretbarkeit und rechtliche Zulässigkeit in Frage gestellt. Im Hinblick auf mögliche Massnahmen zur Abwendung eines Vertrauensverlusts wurde im Auftrag des Bundesamts für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV) im Rahmen von zwei wissenschaftlichen Studien die Qualität von Tierversuchen in der Schweiz anhand von Kriterien guter wissenschaftlicher Praxis untersucht (Vogt et al. 2016, Reichlin et al. 2016).

Dazu wurden in einem ersten Schritt alle Tierversuchsgesuche der Jahre 2008, 2010 und 2012 (n=1277) sowie eine zufällige Stichprobe von daraus hervorgegangenen wissenschaftlichen Publikationen (n= 50) auf die Erwähnung von sieben Kriterien guter wissenschaftlicher Praxis geprüft. Zu diesen Kriterien gehören unter anderen die vorgängige Festlegung der Stichprobengrösse, die zufällige Verteilung der Versuchstiere auf die verschiedenen Versuchsgruppen (Randomisierung), das Erheben der Daten ohne Kenntnis der Zugehörigkeit der Tiere zu den Versuchsgruppen (Verblindung) sowie ein konkreter Plan für die statistische Auswertung der Daten. Die Einhaltung dieser Kriterien ist Voraussetzung für unverfälschte, aussagekräftige Ergebnisse. Dabei zeigte sich, dass in Versuchsunterlagen genauso wie in Publikationen nur selten konkrete Angaben zur Einhaltung wissenschaftlicher Qualitätskriterien zu finden waren. So wurde etwa in weniger als 20 % aller Tierversuchsanträge und Publikationen erwähnt, ob eine vorgängige Berechnung der notwendigen Stichprobengrösse durchgeführt worden war, ob die Tiere randomisiert auf die Versuchsgruppen verteilt worden waren, ob die Daten verblindet erhoben worden waren und ob sie nach einem konkreten Plan ausgewertet worden waren (Vogt et al. 2016).

Inwiefern aus solchen Angaben – beziehungsweise deren Fehlen – in Gesuchen und Publikationen auf die tatsächliche Qualität der Tierversuche geschlossen werden kann, ist allerdings umstritten. Deshalb wurden in einem zweiten Schritt alle im zentralen Informationssystem *e-Tierversuche* erfassten und in verantwortlicher Funktion an laufenden Tierversuchen beteiligten Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen (n=1891) im Rahmen einer Online-Umfrage dazu befragt, welche dieser Kriterien sie im Rahmen der von ihnen durchgeführten Tierversuche tatsächlich einhalten und welche Angaben sie dazu in ihrer letzten wissenschaftlichen Publikation gemacht hatten. An der Befragung hatten knapp 30% der angeschriebenen Forscherinnen und Forscher teilgenommen, wovon gut die Hälfte (16 %) den Online-Fragebogen vollständig ausgefüllt hatte und damit in die Auswertung einging. Anhand der Datenverteilung handelt es sich dabei um eine repräsentative Stichprobe.

Anhand der Ergebnisse der Online-Befragung liegt die Einhaltung wissenschaftlicher Qualitätskriterien deutlich über den anhand von Versuchsunterlagen und Publikationen ermittelten Werten. So gaben 86 % der Teilnehmenden an, die Tiere grundsätzlich randomisiert auf die Versuchsgruppen zu verteilen, doch nur 44 % gaben an, dies in ihrer letzten Publikation auch explizit erwähnt zu haben. Gleiches gilt für die übrigen Kriterien, zum Beispiel für die Berechnung der Stichprobengrösse (69 % gaben an, dies zu tun, doch nur 18 % gaben an, dies in ihrer letzten Publikation erwähnt zu haben) oder für die Verblindung bei der Datenerhebung (47 % gegenüber 27 %).

Diese Ergebnisse deuten einerseits darauf hin, dass Erhebungen anhand von Angaben in Tierversuchsgesuchen oder Publikationen die tatsächliche Einhaltung der Kriterien guter Forschungspraxis vermutlich unterschätzen. Andererseits deuten sie ebenso darauf hin,

dass die Forschenden die Qualität ihrer Versuchsdurchführung überschätzten. So gaben beispielsweise 44 % der Forschenden an, in ihrer letzten Publikation explizite Angaben zur Randomisierung der Versuchstiere gemacht zu haben, doch nur in 17 % der untersuchten Publikationen wurden entsprechende Angaben tatsächlich gefunden. Zudem deuten sowohl die Ergebnisse der Online-Befragung als auch begleitende Interviews mit ausgewählten Forschenden auf ein mangelndes Bewusstsein für die Problematik und ungenügende Kenntnisse über Massnahmen zur wissenschaftlichen Qualitätssicherung hin (Reichlin et al. 2016).

Die Einhaltung wissenschaftlicher Qualitätskriterien ist wie die Einhaltung der 3R Prinzipien eine grundlegende Voraussetzung für die ethische Rechtfertigung von Tierversuchen im Rahmen der Güterabwägung (Würbel 2017). Laut Tierschutzgesetz sind belastende Tierversuche auf das unerlässliche Mass zu beschränken. Dazu gehört, dass Tierversuche bedeutende Erkenntnisse liefern. Die Einhaltung der untersuchten Kriterien guter Forschungspraxis ist somit auch aus rechtlicher Sicht eine grundlegende Voraussetzung für die Bewilligung von Tierversuchsgesuchen. Im Rahmen der gegenwärtigen Bewilligungspraxis wird allerdings weitgehend auf die Einhaltung dieser Kriterien vertraut. Die Ergebnisse der beiden durchgeführten Studien deuten darauf hin, dass dieses Vertrauen vermutlich in vielen Fällen nicht gerechtfertigt ist. Um den drohenden Vertrauensverlust abzuwenden und die zuständigen Institutionen in ihren Aufgaben zu stärken, sollte die Aus- und Weiterbildung in Methoden guter Forschungspraxis und wissenschaftlicher Integrität ausgebaut werden. Zudem sollte das Genehmigungsverfahren für Tierversuche auf Verbesserungspotenzial hin überprüft und entsprechend reformiert werden.

Vogt, L., Reichlin, T.S., Nathues, C., Würbel, H. 2016. Authorization of animal experiments in Switzerland is based on confidence rather than evidence of scientific rigor, *PLOS Biology*, 14(12), e2000598. Doi: 10.1371/journal.pbio.2000598

Reichlin, T.S., Vogt, L., Würbel, H. 2016. The researchers' view - Survey on the design, conduct, and reporting of in vivo research, *PLOS ONE*, 11(12), e0165999. Doi: 10.1371/journal.pone.0165999

Würbel, H. 2017. More than 3Rs: The importance of scientific validity for harm-benefit analysis of animal research. *Lab Animals*, 46(4):164-166. Doi: 10.1038/labani.1220



# Systematische Überprüfungen von Tierversuchen legen die Grenzen von Forschung und klinischem Nutzen offen

Prof. Dr. Andrew Knight, Professor für Tierschutz und Ethik, Direktor Center for Animal Welfare, University of Winchester, UK, anlässlich der 10. STS-Tierversuchstagung „Qualität und Aussagekraft von Tierversuchen“ vom 9. Mai 2017 in Olten

Beim Einsatz von Tiermodellen in der präklinischen Forschung und Toxizitätsprüfung geht man weitgehend davon aus, dass diese zuverlässig auf den Menschen übertragen werden können. Von 20 veröffentlichten systematischen Untersuchungen zum klinischen Nutzen für den Menschen im Rahmen einer umfassenden Literaturrecherche konnte jedoch nur in zwei Fällen ein signifikanter Beitrag von Tiermodellen zu klinischen Intervention nachgewiesen werden, wobei einer von beiden sogar umstritten war.

Die Untersuchungen umfassten Versuche, von denen die Ethik-Kommission sich medizinische Fortschritte erhoffte, oft zitierte Versuche, die in führenden Zeitschriften veröffentlicht wurden, und Versuche mit Schimpansen – der Spezies, die die meisten allgemeinen Aussagen über die Ergebnisse beim Menschen zulässt. In sieben weiteren Untersuchungen konnte kein Nutzen zur verlässlichen Vorhersage der toxikologischen Ergebnisse (wie etwa Karzogenität oder Teratogenität) beim Menschen nachgewiesen werden. Die Ergebnisse bei Tiermodellen waren meist uneindeutig oder stimmten nicht mit den Ergebnissen beim Menschen überein, weshalb Daten von Tieren zu diesem Zweck nicht als allgemein sinnvoll betrachtet werden können.

Die Anerkennung von Modellen ohne Tierversuche durch die Zulassungsbehörden hängt in der Regel von der formalen wissenschaftlichen Validierung ab. Im Gegensatz dazu wird meist einfach davon ausgegangen, dass Tiermodelle Aussagen über die Ergebnisse beim Menschen zulassen. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen jedoch, dass derartige Annahmen ungültig sind. Aufgrund des geringen klinischen und toxikologischen Nutzens von Tiermodellen für den Menschen sowie aufgrund des hohen Preises der Tiermodelle – nicht nur aus finanzieller Sicht sondern auch im Hinblick auf den Tierschutz – ist ein strengerer Umgang mit Tierversuchen notwendig. Darüber hinaus wird dadurch das Verbot von Tierversuchen, deren Aussagekraft und Nutzen für den Menschen nicht durch ausreichend wissenschaftliche Daten belegt wird, gerechtfertigt.

# Computerisierte Neurowissenschaft als Alternative für Tierversuche zur elektrostimulativen Behandlung des Gehirns

Prof. Dr. Anne Beuter, Emeritus Professorin der Neurowissenschaften, Bordeaux Polytechnic Institute, Frankreich, anlässlich der 10. STS-Tierversuchstagung „Qualität und Aussagekraft von Tierversuchen“ am 9. Mai 2017 in Olten

In der wissenschaftlichen Literatur liest man häufig, dass mehr Tierversuche durchgeführt werden müssen, weil es ohne derartige Versuche an Tieren unmöglich sei, die Mechanismen, die für neurodegenerative Erkrankungen verantwortlich sind, zu verstehen, die menschliche Gesundheit zu verbessern oder auch neue medizinische Behandlungsmethoden zu entwickeln. In zwei kürzlich erschienenen Artikeln (Verdier et al., 2015 <sup>[1]</sup> und Benazzouz et al., 2016 <sup>[2]</sup>) erwähnen die Wissenschaftler die entscheidende Rolle der an nicht menschlichen Primaten durchgeführten Versuche bei der Entdeckung eines auf Englisch DBS (*Deep Brain Stimulation*) genannten chirurgischen Eingriffs, bei der die Tiefe Hirnstimulation (THS) verwendet wird, um die Symptome von Morbus Parkinson zu behandeln. Das Beispiel der THS wurde nicht zufällig gewählt, weil diese Herangehensweise bei Parkinsonpatienten heutzutage sehr oft gewählt wird. Gemäss Greek und Hansen (2012) <sup>[3]</sup> wird diese Behandlung häufig zitiert als „Beispiel für die Bedeutung der Tierversuche, die eine Fortsetzung der Arbeiten rechtfertigt“. Laut der Parkinson-Stiftung gibt es weltweit mehr als 10 Millionen Betroffene, wovon ca. 150 000 mit THS behandelt werden (Coenen et al., 2015 <sup>[6]</sup>).

Ist es wirklich notwendig oder sinnvoll, Tierversuche zur Entwicklung und Testung von zerebralen Neurostimulationsmethoden heranzuziehen, mit denen man in der Zukunft menschliche Störungen des Gehirns behandeln kann? Die vorliegende Präsentation wird in drei Teilen auf diese Fragestellung eingehen.

## (I) Historische, logische und mechanistische Sichtweisen

**Aus historischer Sicht** wurden die Artikel von Verdier et al. (2015) <sup>[1]</sup> und Benazzouz et al. (2016) <sup>[2]</sup>, in denen mehr Tierversuche gefordert werden, von Wissenschaftlern verfasst, die zu den Hauptfiguren der Tierversuche gehören. Dies führt zu einem *Bias* bei der Art und Weise, mit der sie historische Gegebenheiten auswählen und analysieren. So erwähnt beispielsweise Benazzouz et al. (2016) <sup>[2]</sup> die entscheidende Rolle der an nicht menschlichen Primaten durchgeführten Versuche bei der „Entdeckung“ der THS eines tiefen Kerns, den man *Nucleus subthalamicus* nennt. Weiterhin wird behauptet, dass man ohne Tierversuche die THS dieses Kerns nicht hätte erfinden können. Aber die Autoren vergessen zu erwähnen, dass schon Jahre vor der THS des *Nucleus subthalamicus* die THS eines anderen Thalamuskerns, des *Nucleus ventralis intermedius* (VIM), durchgeführt wurde. In der Tat hat Benabid et al. (1987) <sup>[11]</sup> seine erste THS im Jahr 1987 an Patienten vorgenommen und sich dabei unter anderem auf Studien gestützt, die in den 1960er-Jahren mit Mikroelektroden an Menschen von Neurophysiologen wie Albe-Fessard et al. (1963) <sup>[12]</sup> in Frankreich und Jasper (1966) <sup>[13]</sup> in Kanada durchgeführt wurden. Das Rekonstruieren von Tatsachen ist ein unerlässlicher Prozess in der Berichterstattung vergangener Abläufe und beeinflusst die Selektion und Interpretation der überlieferten Elemente. Die Wissenschaftler, die behaupten, dass Tierversuche für die Erfindung der THS notwendig waren, belegen diese Behauptung nicht. Tatsache ist, dass eine teilweise Beschreibung der vergangenen Geschehnisse eine partielle Beschreibung wird und damit unweigerlich zu Unverständnis führt, was die Diskussion nicht voranbringt, weil jeder auf seiner Position beharrt (vgl. Benabid et al., 2015 <sup>[16]</sup>, Bailey und Taylor (2016) <sup>[17]</sup> und Bailey (2015, 2015), <sup>[18-19]</sup>).

**Aus logischer Sicht** wird hier nicht die Tatsache bestritten, dass neue Erkenntnisse aus Tierversuchen gewonnen wurden. Viele Lehren wurden gezogen, insbesondere in der Neu-

roanatomie, jedoch weisen Greek und Hansen (2012) darauf hin, dass „ein Teil der Erkenntnisse nicht auf den Menschen übertragbar ist, und ein Teil unabhängig von Tierversuchen gelernt wurde“ (S.3). Zwar wurde eindeutig aufgezeigt, dass neues Wissen durch Tierversuche ermöglicht wurde, vor allem im 19. Jahrhundert, aber muss man daraus zwingend schliessen, dass Tierversuche in diesem Bereich im 21. Jahrhundert immer noch notwendig sind? Nicht zwangsläufig, denn dann würde man die theoretischen und technologischen Umbrüche ignorieren, die wir in den letzten 25 Jahren erleben durften. Ausserdem würde ein solches Argument verkennen, dass Entdeckungen im Bereich der zerebralen Stimulation – wie auch anderswo – teilweise rein zufällig oder aufgrund einer glücklichen Fügung gemacht werden (Little et al. (2013) <sup>[20]</sup>, Benabid und Torres (2012) <sup>[21]</sup>). Schliesslich werden wir durch die Arbeiten von Frank (2005 <sup>[22]</sup>) im dritten Teil sehen, dass man das Problem auch in einem wirtschaftlichen Kontext betrachten sollte.

**Aus mechanistischer Sicht** scheint die THS zu wirken, indem sie lokale myelinisierte Axone stimuliert, die zu einem grossen neuronalen Netz gehören, und indem sie die Oszillationen moduliert, die im Frequenzband der Betawellen zu stark synchronisiert werden (d. h. bei 13-30 Hz), durch einen Mechanismus, der noch nicht vollständig geklärt ist, wie es Wichmann und DeLong im Jahr 2016 bescheiden formulierten. „Es ist unwahrscheinlich, dass die THS bei Personen mit motorischen Störungen wieder eine normale Funktionsweise herstellt. Es scheint eher, dass die THS eine anormale Aktivität in den Basalganglien durch eine leicht akzeptablere Aktivität ersetzt, die zur Wiederherstellung einer gewissen Funktionsweise in den nachgelagerten neuronalen Netzen beiträgt“ <sup>[23]</sup>. Deshalb ist die Argumentation, wir hätten die THS nicht entwickelt, wenn es im Vorfeld keine Tierversuche gegeben hätte, um die Mechanismen der THS zu verstehen, auch nicht überzeugend. In Wirklichkeit kennen wir die genaue Wirkungsweise der THS teilweise noch nicht. So haben beispielsweise Munoz et al. (2016) <sup>[24]</sup> geschrieben, dass „die präklinischen, auf Neurotoxinen basierenden Modelle nützliche Werkzeuge waren, um gewisse Mechanismen zu verstehen. Hingegen scheinen sie nicht widerzuspiegeln, was sich bei der Parkinson-Krankheit abspielt, und sind daher nicht hilfreich, um neue Behandlungen zu entwickeln“ (S.1).

In der Tat entsprechen die Versuche an Tieren wie Nagetieren oder Affen, egal, ob sie toxischer, zellulärer oder genetischer Natur sind, weder der langsamen, progressiven, degenerativen Art der menschlichen Parkinson-Krankheit (Van der Worp et al. (2010) <sup>[25]</sup>), noch den beobachteten Variationen der klinischen Phänotypen, noch der schwankenden Art der Symptome (Blesa und Prezedborski, 2014 <sup>[26]</sup>). Aus diesem Grund ist es schwerlich vorstellbar, dass zusätzliche Tierversuche eine angemessene Strategie darstellen, um neue Behandlungsmethoden der zerebralen Stimulation beim Parkinson-Syndrom zu konzipieren und zu entwickeln. Das häufig angeführte Argument, bei Menschen und bei Tieren existierten ähnliche neuronale Netze, ist nicht falsch, ist aber keinerlei Gewähr dafür, dass diese Netze bei beiden Spezies auf die gleiche Weise gesteuert werden (Molnar et al., 2016 <sup>[28]</sup>).

Zudem haben die Forschungsarbeiten von Goulas et al. (2014) <sup>[29]</sup>, in denen strukturelle interregionale Verbindungen der Gehirne von Makaken und Menschen verglichen wurden, gezeigt, dass – über die Ähnlichkeiten bei der Konnektivität der beiden Arten hinaus – auf makroskopischer Ebene eine gewisse Anzahl an Neugestaltungen in Form von Neuverbindungen bzw. Erweiterungen im Laufe der Evolution der Primaten aufgetaucht sind und dass sich hinter diesen Veränderungen die einzigartigen Eigenschaften des menschlichen Hirns verbergen. Abschliessend kann man in diesem ersten Teil sagen, dass die Forderung nach mehr Tierversuchen im Bereich der zerebralen Stimulation nicht auf fundierten Tatsachen basiert.

## (II) Warum ist die *Computational Neuroscience* eine glaubhafte Alternative?

Vor dem derzeitigen Hintergrund scheint jetzt der richtige Zeitpunkt, um die jüngsten technologischen, theoretischen und IT-technischen Fortschritte zu integrieren.

**Der erste technologische Fortschritt** kommt aus dem Bereich der zerebralen Bildgebung und der biomedizinischen Technik. Hickey und Stacy (2016) <sup>[5]</sup> erwähnen neue Stimulations-elektroden, die sogenannte „adaptive“ Stimulation (im geschlossenen Regelkreis) einer mittels Bildgebungsverfahren gesteuerten THS, die Bildgebung bei Eingriffen in Echtzeit, die Bildgebung mittels Diffusions-Tensor *in vivo* beim Menschen. Diese Technologiesprünge ermöglichen die Visualisierung und Validierung von Teilen der neuronalen Netze, die an menschlichen zerebralen Störungen beteiligt sind, und sie erlauben eine Präzisierung der in diesen Netzen vorkommenden Überlappungen oder Redundanzen (Weingarten et al, 2015 <sup>[32]</sup>).

**Der zweite technologische Fortschritt** kommt aus dem Bereich der Informatik: Die Rechenleistung und -geschwindigkeit nimmt exponentiell zu und verdoppelt sich ca. alle zwei Jahre, wie es das Mooresche Gesetz 1965 vorhergesagt hatte. Diese neuen Möglichkeiten können auf ständig wachsende Datenbanken angewandt werden und mit exponentiell zunehmenden Speicherkapazitäten bei fallenden Speicherkosten kombiniert werden, was Van Horn und Toga im 2014 <sup>[34]</sup> schreiben liess, dass „die bildgebenden Verfahren des menschlichen Nervensystems (*Neuroimaging*) künftig zum Bereich der «Big Data» gehören“ <sup>[34]</sup> (S. 2).

**Der dritte bedeutende Fortschritt** kommt aus dem Bereich der Mathematik und Physik. Es hat sich herausgestellt, dass Rhythmen im Gehirn allgegenwärtig sind (Thut et al., 2013 <sup>[36]</sup>). Diese Rhythmen sind seit ca. 100 Jahren bekannt (Little und Bestmann, 2015 <sup>[37]</sup>), sie können durch ihre Frequenz, ihre Amplitude und ihre Phase beschrieben werden. Folglich können sie (und das ist eine wichtige Information) modelliert werden. So haben beispielsweise Jirsa et al. (2010) <sup>[38]</sup> das Gehirn als eine Gesamtheit von komplexen dynamischen Netzen modelliert und erforschen die Auswirkungen von (virtuellen) Veränderungen dieser Netze um zu verstehen, wie zerebrale Störungen entstehen und wie man durch die Beeinflussung der Netzeffekte eine normale Funktionsweise wiederherstellen und die Störungen „reparieren“ kann.

Die Kombination dieser technologischen, theoretischen und IT-technischen Fortschritte eröffnet neue Möglichkeiten zur Modellierung der neuronalen Netze menschlicher Patienten. Die computergestützte Modellierung bietet unbestrittenermassen den **Formalismus**, mit dem extrem komplexe Probleme „vereinfacht“ werden können und mit dem z. B. untersucht werden kann, wie zu neuronalen Netzen zusammengefasste funktionelle Einheiten reagieren, wenn sie eine exogene Stimulation erfahren, oder es kann erforscht werden, wie und ob die Stimulation eines spezifischen Netzes in das Verhalten einer gesunden oder erkrankten Person eingreift (Little und Bestmann <sup>[37]</sup>). Weiterhin werden neuronale Netze heutzutage sowohl auf räumlicher und zeitlicher als auch auf topologischer Ebene beschrieben (Betz et al <sup>[39]</sup>).

Die Modelle bieten ausserdem eine **globale** (oder holistische) **Herangehensweise** bezüglich der Ergebnisse des Systems hinsichtlich der Dynamik unter verschiedenen Bedingungen (Wang et al., 2015 <sup>[41]</sup> (S. 192). Sie ermöglichen einerseits das Verständnis der Umstände, unter denen ein gesunder Gehirnschaltkreis erkrankt, und andererseits die Feststellung der Werte der Kontrollparameter, die verändert werden müssen, um das System wieder in eine nicht pathologische Zone zurückzubringen. Sie liefern uns Informationen über die Art, wie die Desynchronisation der Oszillationen in den neuronalen Netzen sichtbar wird, das heisst wie die zerebralen Störungen einer Deregulierung der Oszillationen entsprechen und wie eine therapeutische zerebrale Stimulation diese Oszillationen modulieren und in einen „gesunden“ Bereich bringen kann (Modolo et al., 2011 <sup>[42]</sup>).

Die Modelle ermöglichen schliesslich die Durchführung von **virtuellen Experimenten**. Sie erlauben es, eine begrenzte Anzahl an triftigen Hypothesen mit realen, physischen Versuchen zu testen, deren Anzahl so optimiert und gesenkt wird. „Heute müssen uns die Verbesserung der Neurostimulations-Hardware in Verbindung mit der Steuerung, die von den verlässlichen biophysischen Modellen der Aktivität des zerebralen Gewebes geliefert wird, davon überzeugen, dass der Moment gekommen ist, unsere Anstrengungen auf die Forschung am Menschen zu konzentrieren, um neue Therapien zur Neuromodulation bei Morbus Parkinson hervorzubringen.“ (Modolo et al., 2015<sup>[42]</sup> (S. 2)).

Abschliessend kann man in diesem zweiten Teil feststellen, dass es eine starke Diskrepanz zwischen dem menschlichen zerebralen Netz und einem virtuellen computergestützten Netz gibt, dass diese Diskrepanz jedoch immer leichter überbrückt werden kann, weil die Modellierungen auf biologischer und neurophysiologischer Ebene realistischer geworden sind. Diese Modellierungen müssen an Menschen getestet werden, damit gleichzeitig der fluktuierende Zustand des Gehirns jedes Patienten und ebenso die Entwicklung seiner Krankheit berücksichtigt wird – was Tierversuche nicht erlauben, weil sie weniger anpassbar sind (weil zellulärer, toxischer oder genetischer Art) und von der gewählten Tierart abhängen. Welche Aspekte hemmen heute die Umstellung von Tierversuchen auf Versuche per *Computational Neuroscience* im Bereich der Neuromodellierung?

### (III) Diskussion und Schlussfolgerung

Der Wirtschaftswissenschaftler Joshua Frank (2005)<sup>[22]</sup> beschreibt diese Hindernisse als eine Form des **Lock-in-Effekts**, der institutioneller oder verhaltensbasierter Art sein kann. Diese Barriere ist kurz gesagt an eine Entscheidung gekoppelt und entspricht der vorherrschenden Stellung eines Paradigmas, einer Technologie, einer Methode oder eines Produkts – nicht aufgrund ihrer niedrigen intrinsischen Kosten oder aufgrund ihrer guten Leistungen, sondern weil sie eine dominierende Stellung innehaben oder eine interessante Rendite aufweisen.

**Eine erste Barriere** rührt von der mangelnden Kenntnis der Computermodelle in der Neurologie her, weil diese Modelle noch jung sind, wohingegen Tierversuche wohlbekannt sind. Bonate hat im 2014<sup>[49]</sup> geschrieben, dass „die meisten Leute nicht wissen, was ein Computermodell ist, wie es funktioniert, was es zu einem guten Modell macht und wie man es bewerten kann“ (S.417)<sup>[49]</sup>. Um ein Computermodell zu verstehen, muss man über gewisse Kenntnisse in Mathematik, Informatik, Statistik und Physik sowie über klare didaktische Erklärungen verfügen. Es ist wichtig, die Stärken und Grenzen eines Modells in einfachen Worten zu erklären, zu erläutern, wie die Bestandteile eines Modells eine Annäherung an die Wirklichkeit darstellen und welche Aspekte dieser Wirklichkeit aufgrund von vereinfachenden Hypothesen vom Modell nicht berücksichtigt werden (Teufel und Fletcher<sup>[50]</sup>).

Eine didaktische und kollegiale Herangehensweise bedeutet, einen Kulturwandel zu akzeptieren, seine Meinung zu ändern und zu merken, dass Logik und Vernunft wenig mit Wandel zu tun haben, weil die meisten Meinungen auf Überzeugungen und nicht auf Tatsachen beruhen (Bonate, 2014)<sup>[49]</sup>. Und wie Duhigg (2013)<sup>[53]</sup> es beschreibt, darf man die Macht der Gewohnheit nicht unterschätzen, die in unserem Hirn fest verankert ist und fast die Hälfte unserer Entscheidungen ausmacht (Duhigg, 2013<sup>[53]</sup>). Gemäss Frank (2005)<sup>[22]</sup> handelt es sich um eine verhaltensbasierte Barriere. „Obgleich die Wissenschaftler ein kulturelles Erbe besitzen, führen die langen Jahre des Studiums und der Ausbildung dazu, dass diese Wissenschaftler ein zweites kulturelles Erbe schaffen, in dem implizit gebilligt wird, dass Tierversuche ethisch akzeptabel sind und sie das kleinste notwendige Übel darstellen.“

Ein Wissenschaftler eines bestimmten Gebiets, der Tierversuche durchführt, kommt vor allem mit Ergebnissen von Studien in Kontakt, die von anderen Forschenden durchgeführt wurde, die ebenfalls Versuche an Tieren vorgenommen haben. Die Erkenntnisse dieses Wissenschaftlers werden zweifelsohne seinen Glauben an diese Art der Forschung verstär-

ken. Die Forschenden, die mit Tierversuchen arbeiten, zitieren übrigens leichter andere Wissenschaftler, die auch an Tieren forschen, als auf alternativen Methoden basierende Studienergebnisse. Dies könnte eine iterative Verstärkung der eigenen Überzeugungen erklären.“ (S.562-563) <sup>[22]</sup>. Es besteht daher eine Trägheit im System, die – je nach Autor – stärker als anderswo bei der Forschungsgemeinde ausgeprägt ist, die Tierversuche verwendet. Weshalb? Weil Tierversuche eine Art Tradition geworden sind, weil gewisse Instanzen, wie z. B. Ethikräte, nicht immer über die geringe Verlässlichkeit der Tierversuche informiert sind und ebenfalls, weil Studien an Tieren den Unternehmen Schutz vor rechtlichen Problemen bieten.

**Eine zweite Barriere** ist wirtschaftlicher und finanzieller Art. Das Wirtschaftsmodell der THS zu ändern und für Tests von künftigen Behandlungsmethoden von Tierversuchen auf *Computational Neuroscience* umzusteigen, bedeutet einen Umbruch sowie einen potenziellen und bedeutenden Verlust von Gewinnen auf dem äusserst rentablen Markt der Medizintechnik. Die THS wird als chirurgischer Eingriff in mehreren Ländern von den Krankenkassen erstattet. Die Kosten einer bilateralen THS belaufen sich auf 70'000 bis 100'000 Dollar. Für die bisher operierten 150'000 Patienten bedeutet das eine Gesamtsumme von 15 Milliarden USD. Ein Verlust dieser Gewinne – und sei er nur vorübergehend – ist ein wenig annehmbares Risiko für die Grosskonzerne, die im Allgemeinen die Finanzierung der Durchführbarkeitsstudien (*proof of concept*) lieber den öffentlichen Einrichtungen überlassen, um dann hinterher die Startups aufzukaufen, wenn die angekündigten Gewinne gesichert sind. Auf diese Weise kann die auf Tierversuchen basierende THS den Markt weiter dominieren, weil sie nach wie vor einen gewissen Gewinn bzw. eine gewisse Rendite erwirtschaftet, und sich die Risiken in Grenzen halten. Diese institutionelle Barriere ist zudem den Unternehmen zuträglich, die Tiere züchten, denen, die Tierversuche durchführen, denen, die die Ausstattungen liefern, sowie den staatlichen Einrichtungen, die diese Forschung finanzieren, und auch den verschiedenen Lobbys, die Tierversuche unterstützen (Frank, 2005 <sup>[22]</sup>). Hinzu kommen noch finanzielle Aspekte, die sich manchmal durch Interessenskonflikte äussern, weil gewisse Wissenschaftler als Berater von den Medizintechnikunternehmen bezahlt werden, die auch ihre Forschung finanzieren. Dieses Einvernehmen von Forschung und Geldgebern ist kein Problem an sich, kann aber eines werden, wenn Interessenskonflikte Innovationen ausbremsen und Patienten effizienterer, weniger invasiver Behandlungen zu gegebener Zeit berauben.

**Eine letzte Barriere** stammt schliesslich von den vielen administrativen, rechtlichen und politischen Sachzwängen. Der Prozess der CE-Kennzeichnung für medizinische Produkte ist nicht nur technisch anspruchsvoll, sondern auch langwierig und kostspielig. Es existieren europäische Richtlinien, die derzeit überarbeitet und verändert werden, zudem gibt es auch spezifische Richtlinien und ethische Sachzwänge für jedes europäische Land. Alim Louis Benabid, ein Pionier der THS, gab jüngst in einem Interview zu, dass es im aktuellen Kontext zweifelsohne schwierig wäre, die THS in Anbetracht der zahlreichen, komplexen Sachzwänge an Menschen zu testen.

**Zusammenfassend** habe ich versucht aufzuzeigen, dass für Morbus Parkinson auf biologischer und neurophysiologischer Ebene realistische Computermodelle in der Neurologie eine valable und verlässliche Alternative zu Tierversuchen bei der Entwicklung innovativer, auf elektrischer zerebraler Stimulation basierender Behandlungsmethoden darstellen können. Ich habe ebenso versucht, die institutionellen und verhaltensbasierten Barrieren zu analysieren, die den Übergang von Tierversuchen zur medizinischen *Computational Neuroscience* verlangsamen. Diese Barrieren werden überwunden, wenn die akademischen, industriellen und politischen Kreise sich ihrer bewusst werden und sich entscheiden zu handeln, indem sie den alternativen Ansätzen mehr Unterstützung und Visibilität einräumen, um die Humanmedizin leistungsstärker und individueller zu gestalten.

# Das Bewilligungsverfahren für Tierversuche in der Schweiz

Dr. med. vet. Kaspar Jörger, Leiter Abteilung Tierschutz, Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV, Bern, anlässlich der 10. STS-Tierversuchstagung „Qualität und Aussagekraft von Tierversuchen“ vom 9. Mai 2017 in Olten

## Definition Tierversuch (Art. 3 TSchG)

jede Massnahme, bei der lebende Tiere verwendet werden mit dem Ziel:

- eine wissenschaftliche Annahme zu prüfen,
- die Wirkung einer bestimmten Massnahme am Tier festzustellen,
- einen Stoff zu prüfen,
- Zellen, Organe oder Körperflüssigkeiten zu gewinnen oder zu prüfen
- artfremde Organismen zu erhalten oder zu vermehren,
- der Lehre sowie der Aus- und Weiterbildung zu dienen

## Was ist ein Tierversuch?

	Forschungsart	Ziel (Art. 3)
66%	Grundlagenforschung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wissenschaftliche Annahme prüfen</li> <li>• Zellen, Organe oder Körperflüssigkeiten gewinnen oder prüfen</li> <li>• artfremde Organismen erhalten oder vermehren</li> </ul>
31 %	Klinische Studien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• einen Stoff prüfen (Nachweis und Auswertung der Dosis-Wirkungsbeziehung)</li> <li>• Zellen, Organe oder Körperflüssigkeiten gewinnen oder prüfen</li> </ul>
	Regulatorische Tierversuche zur Qualitätssicherung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• einen Stoff prüfen (Nachweis und Auswertung der Dosis-Wirkungsbeziehung: Arzneimittel, Impfstoffe, Chemikalien)</li> </ul>
3 %	Experimentelle Verhaltensbiologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• für Lehre sowie für Aus- und Weiterbildung</li> </ul>
	Ausbildung/Schulung (Uni, Gymnasien, Labore)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• für Lehre sowie für Aus- und Weiterbildung</li> </ul>

## Dilemma

Alle wollen

- wirksame Arzneimittel
- Sicherheit von Chemikalien und Wirkstoffen

niemand will

- Leiden, Angst, Stress und Schmerzen, bei Versuchstieren

### **Niemand macht gerne Tierversuche!**

Bewilligungspflicht für jeden Tierversuch und jede Haltung von Versuchstieren

---

Das Bewilligungsverfahren für Tierversuche in der Schweiz – Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV  
Kaspar Jörgler / 9.5.2017

## Alternativen (Replace)

- Wenn vorhanden, müssen Alternativmethoden angewendet werden.
- Die Erforschung und Entwicklung von Alternativmethoden ist komplex und erfordert grosse Mittel über einen langen Zeitraum
- kurz- bis mittelfristig ist eine tierversuchsfreie Forschung nicht absehbar

---

Das Bewilligungsverfahren für Tierversuche in der Schweiz – Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV  
Kaspar Jörgler / 9.5.2017



## Reduce und Refine

Solange nicht auf Tierversuche verzichtet werden kann, setze ich mich dafür ein, dass:

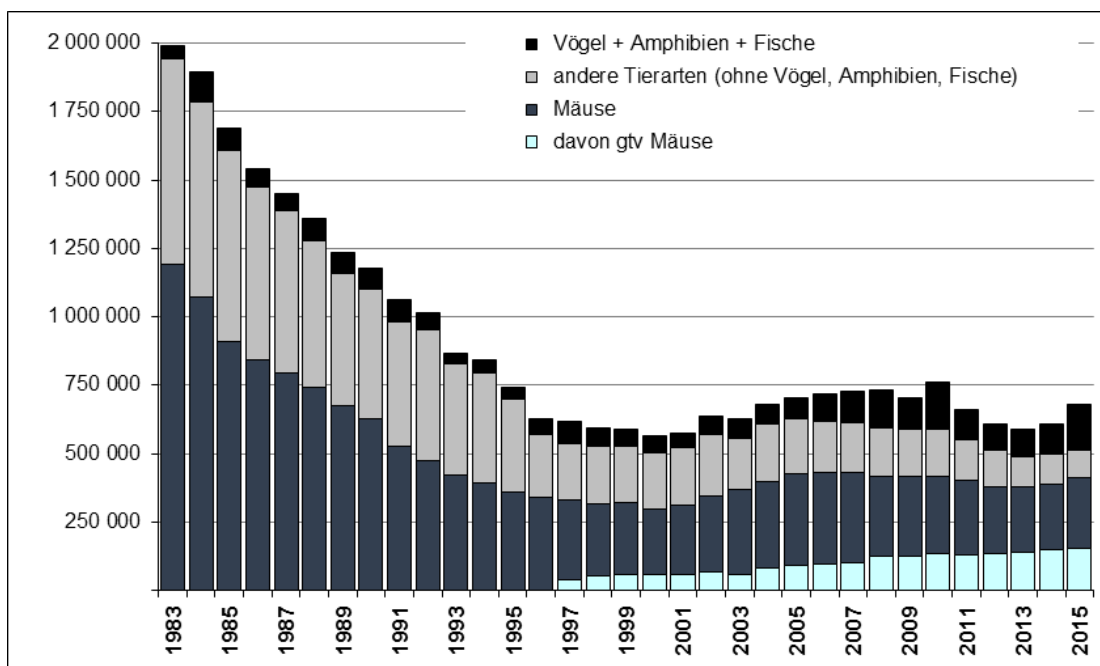
- so wenig Tiere wie möglich für Tierversuche verwendet werden müssen
- die eingesetzten Tiere vor unnötigen Belastungen bei der Haltung vor, während und nach dem Tierversuch, verschont werden.

Mit dem Bewilligungsverfahren und der Einzelfallprüfung soll das sichergestellt werden

---

Das Bewilligungsverfahren für Tierversuche in der Schweiz – Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV  
Kaspar Jörgler / 9.5.2017

## Entwicklung Tierversuche



## Güterabwägung und Schweregrade

- **Güterabwägung:** erwarteter Nutzen grösser als die Belastung für die Tiere
- **unerlässliches Mass:** Belastende Tierversuche nur, wenn sie für Erkenntnisgewinn unbedingt notwendig sind, und so schonend wie möglich.
- **4 Schweregrade (SG 0 bis 3)**
  - SG 0: 43% keine Belastung
  - SG 1: 34% leichte Belastung
  - SG 2: 21% mittlere Belastung
  - SG 3: 2 % schwere Belastung

---

Das Bewilligungsverfahren für Tierversuche in der Schweiz – Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV  
Kaspar Jörgler / 9.5.2017

## Schweregrade

SG	Beispiele
0	Verbesserung von Haltungssystemen für Hühner Videoaufnahmen für Studie über das Enthornen von Gitzi Organentnahmen für in vitro-Versuche
1	Versuche unter Vollnarkose, bei denen das Tier noch in der Narkose euthanasiert wird Impfen, Euthanasie und Blutentnahme für den Wirksamkeitsnachweis von Impfstoffen
2	Forschung für Diabetes, Krebs, Arthritis, Ersatz von Hüftgelenken
3	Forschung für chronischen Schmerz, Herzinfarkt, Hirninfarkt, Autoimmunerkrankungen

---

Das Bewilligungsverfahren für Tierversuche in der Schweiz – Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV  
Kaspar Jörgler / 9.5.2017

## Bericht des Bundesrates (1.7.2015) (in Erfüllung des Postulats 12.3660)

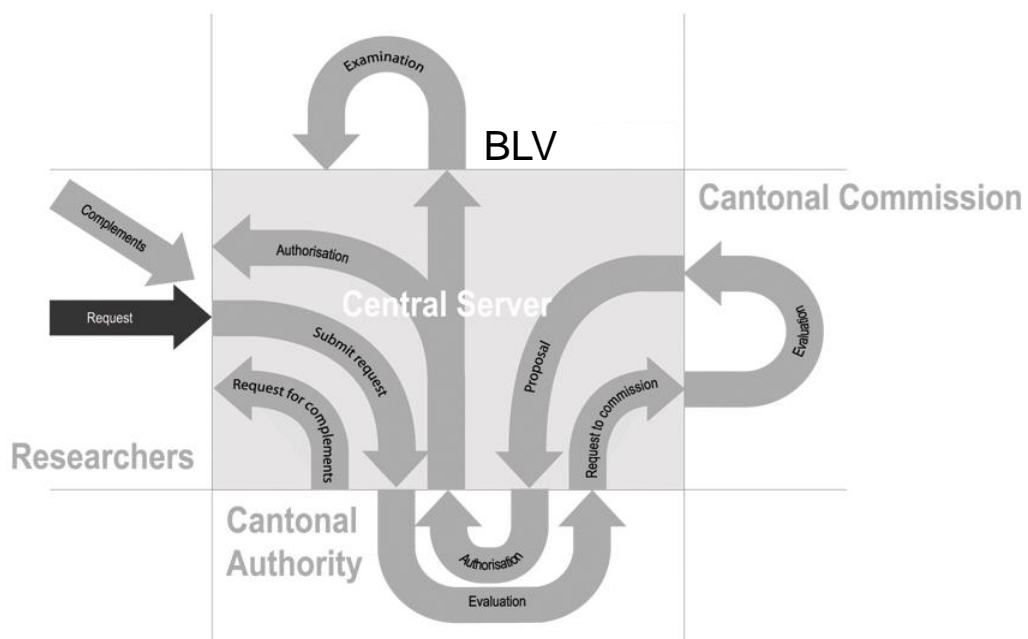
der Bundesrat erkennt folgende Handlungsfelder:

- Stärkung der 3R-Forschung
  - Schaffung eines nationalen 3R-Kompetenzzentrums (3RCC)
  - Initiierung der 3R-Methodenforschung und -validierung (=> 3RCC)
- Erweiterung der Aus-, Weiter- und Fortbildung von Forschenden im Bereich 3R (=> 3RCC und Hochschulen)
- Publikation 3R-relevanter Informationen, Publikation von negativen Ergebnissen von Versuchen (=> 3RCC)
- Schaffung der Funktion "Tierschutzbeauftragte" in die Tierschutzverordnung (Revision TSchV)
- Versuchsplanung: Optimierung des Informationsflusses (=> 3RCC)

---

Das Bewilligungsverfahren für Tierversuche in der Schweiz – Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV  
Kaspar Jörgen / 9.5.2017

## Gesuche und Bewilligungen

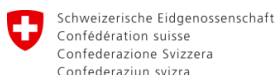


**Gesuch für Tierversuche**

Artikel 18 Tierschutzgesetz (TSchG), Artikel 141 Tierschutzverordnung (TSchV), Artikel 30 Tierversuchsverordnung (TVV)

- 
- 5 **ANGABEN ZUR METHODE** (Beschreibungen und Anmerkung zu den Ziff. 51 - 58)
- 
- 51.1 Überblick über das Projekt (Versuchsanordnung, Übersicht über die Methode, ggf. Name des Tiermodells, Ablauf des Versuchsvorhabens, ggf. Ablaufdiagramm, Biometrische Planung) (Details zur Methode unter Ziffer 54)
- 51.2 Begründung für die Wahl der Methode oder des Modells unter Darstellung der Besonderheiten/Vorteile (Art. 137 Abs. 3 TSchV)
- 51.3 Begründung für die Wahl der Tierarten und falls zutreffend für das Verwenden von Tieren, die nicht zu Versuchszwecken gezüchtet wurden
- 
- 54.3 Anzahl Tiere pro Versuch/Versuchsserie: Anzahl Gruppen (inkl. alle Variablen, z.B. Dosen, Zeitdauer, Kontrollen und Angaben zur zeitlichen Staffelung der Versuche gemäss Art. 137 Abs. 4 Bst.c TSchV) und Anzahl Tiere pro Tierlinie, pro Gruppe, Geschlecht der Tiere
- 54.4 Begründung für die vorgesehenen Tierzahlen pro Versuch/Versuchsserie inkl. der statistischen Behandlung der Daten (Art. 137 Abs.4 TSchV)
- 
- 55 Beurteilung der Methode (Art. 137 Abs.3 TSchV)

Das Bewilligungsverfahren für Tierversuche in der Schweiz – Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV  
 Kaspar Jörger / 9.5.2017



Eidgenössisches Departement des Innern EDI  
 Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV

## Studie Würbel und das Gesuch für Tierversuche (Form-A)

die Studie Würbel deckt folgende Ziffern des Gesuchs ab:

Studie Würbel		Form-A, Ziffer(n)
<b>Konstruktvalidität</b>	wissenschaftliche Gültigkeit	51.1, 51.2, 51.3, 55
<b>Interne Validität</b>	Versuchsdesign und Versuchsdurchführung	54.1-54.4
<b>Externe Validität</b>	Vergleich mit anderen Forschungsgruppen in anderen Labors	wird mit dem Gesuch für Tierversuche nicht geprüft

Das Bewilligungsverfahren für Tierversuche in der Schweiz – Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV  
 Kaspar Jörger / 9.5.2017

## Bundesaufsicht

### Prüfung Form-A:

- Das unerlässliche Mass
- Anästhesie und/oder weitere Schmerzbekämpfung
- Angaben zu belastungsmindernden Massnahmen und Abbruchkriterien
- Überwachung des Wohlbefindens der Tiere
- Schicksal der Tiere nach dem Versuch, Tötungsmethode
- Güterabwägung
- .....

---

Das Bewilligungsverfahren für Tierversuche in der Schweiz – Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV  
Kaspar Jörgler / 9.5.2017

## Erkenntnisse und Handlungsfelder

### Interne Validität; Versuchsdesign und Versuchsdurchführung

- Tierschutzbeauftragte für Tierversuche (AWO) in Institutionen, in denen Tierversuche durchgeführt werden
- Aufgabe: proaktive Beratung von der Versuchsplanung an, bei allen Tierschutzbelangen und der Umsetzung der 3R-Prinzipien.

**=> Verankerung des Tierschutzbeauftragten (AWO) in der TSchV (Revision 2017)**

---

Das Bewilligungsverfahren für Tierversuche in der Schweiz – Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV  
Kaspar Jörgler / 9.5.2017

# Erkenntnisse und Handlungsfelder

## Interne Validität; Versuchsdesign und Versuchsdurchführung

- Curriculum der biomedizinischen Studiengänge: bereits ab Stufe Bachelor Versuchsdesign, statistische Aussagekraft und 3R-Prinzipien stärker gewichtet.  
Die Rektorenkonferenz swissuniversities fördert diesen Lehrauftrag über das 3R-Kompetenzzentrum.
- Fortbildung: kantonale Tierversuchskommissionen, Vollzugsorgane und Tierschutzbeauftragte  
=> Beurteilung der Gesuchsunterlagen, unerlässliches Mass, Eignung der statistischen Auswertung usw.

## Optimierung der Aus-, Weiter- und Fortbildung

---

Das Bewilligungsverfahren für Tierversuche in der Schweiz – Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV  
Kaspar Jörgler / 9.5.2017

# Erkenntnisse und Handlungsfelder

## Konstruktvalidität; wissenschaftliche Gültigkeit

- Forschungsförderer (z.B. SNF) prüfen «State of the art» der Forschungsprojekte
  - Fehlende hochspezifische Expertenkenntnisse der Tierversuchskommissionen und Bewilligungsbehörden
- ⇒ Expertenwissen der Forschungsförderung als Entscheidungsgrundlage nutzen
- ⇒ **Optimierung des Informationsaustauschs zwischen Forschungsförderern und Bewilligungsbehörden**

---

Das Bewilligungsverfahren für Tierversuche in der Schweiz – Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV  
Kaspar Jörgler / 9.5.2017

## Zusammenfassung

1. Schaffung eines nationalen 3 R Kompetenzzentrums
2. Verankerung des Tierschutzbeauftragten (AWO) in der TSchV (Revision 2017)
3. Weitere Intensivierung der Weiter- und Fortbildung der Forschenden, der Mitglieder der Tierversuchskommissionen und der Bewilligungsbehörden
4. Versuchsdesign und 3R-Ausbildung von Studierenden von «Life science-Studienrichtungen» auf Stufe Bachelor
5. Optimierung des Informationsaustausches zwischen Forschungsförderern und Bewilligungsbehörden

## **„Qualität ungenügend“ – die Sicht als Mitglied einer Tierversuchskommission**

lic. jur. Vanessa Gerritsen, Stellvertretende Geschäftsführerin TIR und Mitglied Zürcher Tierversuchskommission, Zürich, anlässlich der 10. STS-Tierversuchstagung „Qualität und Aussagekraft von Tierversuchen“ vom 9. Mai 2017 in Olten

Die Schweiz ist stolz auf ihren Forschungsplatz, an dem gemäss eigenen Angaben Spitzenforschung durchgeführt wird. Ebenso preist sie ihr Tierschutzgesetz als eines der weltweit führenden an. Besonders streng sei das Verfahren in Bezug auf Tierversuchsbewilligungen. Ein genauer Blick aber zeigt, dass in diesem Bereich zwar ein immenser Verwaltungsaufwand betrieben wird. In tierschutzrechtlicher und wissenschaftlicher Hinsicht fragwürdige Forschungsprojekte werden durch ihn jedoch kaum verhindert, während er gleichzeitig seitens der Forschenden verständlicherweise als lästig empfunden wird. Diese Situation ist rechtlich nicht haltbar, wie im Folgenden dargelegt wird.

Weil der Tierschutz und die Würde von Tieren Verfassungsgüter darstellen und somit von gleichem Rang wie Grundrechte und andere Staatsziele sind, ist ein Eingriff in die entsprechenden Schutzinteressen nur dann zulässig, wenn ein "überwiegendes Interesse" im konkreten Einzelfall einen solchen verlangt. Forschungsprojekte mit Tieren sind deswegen bewilligungspflichtig. Die Bewilligung für ein mit Belastungen für die involvierten Tiere verbundenes Experiment ist an verschiedene Voraussetzungen gebunden. Insbesondere muss der Versuch verhältnismässig sein, weshalb zu prüfen ist, ob er zum einen geeignet und zum andern zwingend erforderlich, ja geradezu unerlässlich ist, um das Versuchsziel zu erreichen. Sodann ist das Interesse am Versuch und dessen Ergebnissen den Belastungen gegenüberzustellen, die den Tieren durch ihn zugemutet werden. Nur wenn der Nutzen aus dem Experiment die Verletzung von Wohlergehen und Würde des Tieres offensichtlich überwiegt, darf der Versuch genehmigt werden. Im Rahmen eines Bewilligungsverfahrens rechtlich zu beachten sind demnach – neben einigen Vorfällen wie Ausbildung des Personals, Infrastruktur und Rahmenbedingungen – die drei Stufen Eignung, Erforderlichkeit und Verhältnismässigkeit im engeren Sinn (Güterabwägung). Auf allen drei Stufen scheitert das aktuelle System, so dass der gesetzliche Auftrag, Tierversuche an das "unerlässliche Mass" zu binden, nicht erfüllt wird.

In der Tierversuchsbewilligungspraxis hat sich auf der Ebene der Güterabwägung im Laufe der Jahre ein Standard etabliert, der nicht mehr ernsthaft hinterfragt wird, obschon das Tierschutzgesetz eine permanente kritische Hinterfragung und erneute Gegenüberstellung der Interessen verlangt. Dies ungeachtet der Tatsache, dass das Verhältnis der Interessen insbesondere mit der Konkretisierung der Tierwürde im geltenden Tierschutzgesetz im Jahre 2008 eine erhebliche Veränderung zugunsten der Tiere erfahren hat. Auch im Bereich der Erforderlichkeit und der dafür grundlegenden Förderung alternativer Forschungsmethoden hinkt die Schweiz im Vergleich zu anderen Ländern weit hinterher. Kantonale Behörden verlassen sich auf den Bund, dieser wiederum erwartet, dass sich die Forschungsgemeinschaft selbst des Themas annimmt.

Vorliegend liegt der Fokus aber auf der Beurteilung von Qualität und Aussagekraft von Tierversuchen in der Schweiz. Wir befinden uns hier rechtlich gesehen auf der Stufe der Eignung, die innerhalb der Genehmigungsbehörden und Tierversuchskommissionen in Bezug auf das langfristig anvisierte – und in der Güterabwägung stets als Rechtfertigung vorgebrachte – Ziel aus rein pragmatischen Gründen in aller Regel nicht diskutiert wird. Ob beispielsweise anhand einer frustrierten Maus tatsächlich die Ursachen und Mechanismen von Depressionserkrankungen untersucht werden können, wird nicht zur Diskussion gestellt. Die Frage der Eignung wird – mit ganz wenigen Ausnahmen – vertrauensvoll in die Hände des Antragstellers gelegt. Vor dem Hintergrund der regelrechten Antragsflut ist dies verständlich. Mit der aktuellen Situation von schweizweit rund 1000 neuen Gesuchen und noch weit mehr



Änderungs- und Ergänzungsanträgen pro Jahr ist es selbst mit der aktuell hohen Anzahl damit befasster Personen (allein in Zürich sind drei Sachbearbeitende beim Veterinäramt sowie elf Mitglieder der Tierversuchskommission für die Beurteilung von Tierversuchen zuständig, zudem werden jeweils die institutionsinternen Tierschutzbeauftragten beigezogen) nicht möglich, Grundsatzfragen sorgfältig zu prüfen. Und auch die Forschungsgemeinschaft selbst scheint sich diese Fragen nur vereinzelt und ungenügend zu stellen. Forschungsgruppen vertrauen auf ihre jahre- und jahrzehntelang erhobenen Ergebnisse und stürzen sich in immer neue spannende Forschungsfragen, in der Regel offensichtlich ohne ihre Modelle und Vorgehensweise grundlegend zu hinterfragen.

In Bezug auf die Eignung eines Tiermodells stellen sich jedoch Dutzende zu berücksichtigende Fragen, für deren Beantwortung weder der Antragssteller und sein Team noch die Kommission oder die Bewilligungsbehörde umfassend gerüstet sind. Gerade weil ein Tier höchstens als bruchstückhaftes Hilfsmodell für eine komplexe Fragestellung dienen kann, sind zahlreiche Einfluss- und Störfaktoren beispielsweise durch Umgang, Haltungsumgebung, Anästhesie, Analgesie etc. von Bedeutung, die in der Versuchsplanung erfahrungsgemäss nur unvollständig erwogen und von denen viele einfach ausgeblendet werden. Auch die vielgerühmte Schweizer Spitzenforschung bedient sich mehr oder minder ungeprüft etablierter Modelle aus aller Welt, ohne das volle Potential ihres Innovationsgeistes auszuschöpfen. Dass mit der aktuellen Praxis etwas nicht stimmen kann, belegt indessen die klägliche Übertragbarkeits- und Reproduzierbarkeitsrate, mit der nicht allein die ausländische Konkurrenz zu kämpfen hat.

Die Tierversuchskommission des Kantons Zürich leistet nach meiner Einschätzung wichtige 3R- bzw. 1R-Arbeit (Refinement). Experten aus verschiedenen Fachbereichen sind bemüht, die Versuchsplanung ohne Beeinflussung des Versuchsziels so zu verfeinern, dass die Belastung der betroffenen Versuchstiere minimiert wird. Die Kommission versagt jedoch in der Beurteilung der Eignung und Erforderlichkeit von Tierversuchen in Bezug auf die langfristig angestrebten Versuchsziele – und vielleicht vermag eine kantonale Tierversuchskommission dies auch gar nicht zu leisten. Die von den beiden heute im Fokus stehenden Studien (Vogt et al. 2016; Reichlin et al. 2016) erwähnten Mängel beziehen sich nun allerdings nicht auf die Eignung von Tiermodellen hinsichtlich langfristig angestrebter Ziele wie zum Beispiel der Fortentwicklung des medizinischen Standards. Vielmehr geht es hier um eine noch viel grundlegendere Ebene, nämlich die Eignung der konkreten Versuchsanordnung in Bezug auf die unmittelbar angestrebten Erkenntnisse. Die von den beiden Studien aufgedeckten Mängel sind auch in Zürich ein Problem. Sie scheinen Teil eines Systems zu sein, das über Jahre hinweg nicht ernsthaft hinterfragt wurde. Mehrere Gründe führen nach meiner Beobachtung dazu, dass die entsprechenden qualitätsrelevanten Fragen von den Kommissionen häufig nicht kritisch überprüft werden:

1. Die Praxis ist etabliert. Es wird "überall" so gemacht. Die Tierversuchskommissionen kennen es nicht anders: Sie bestehen vorwiegend aus Forschenden, die selber so praktizieren. Aussenstehende ohne Forschungserfahrung kennen die kritischen Punkte nicht.
2. In der Grundlagenforschung gelten andere Massstäbe als in der angewandten oder "anwendungsorientierten" Forschung, da nimmt man es oftmals nicht so genau mit den herkömmlichen Qualitätsvorgaben, weil diese Art Forschung viel offener und weniger auf ein bestimmtes Ziel hin ausgerichtet ist. Hier scheint generell eine grössere Freiheit in Sachen Forschungskreativität toleriert zu werden.
3. Im Falle der Eruiierung angemessener statistischer Stichprobengrössen besteht seitens der Kommissionen nicht zuletzt auch die Angst vor Tierzahlerhöhungen, weil die Stichproben genau genommen häufig zu klein sind. Eine (zu) geringe Tierzahl wird gegenüber besser fundierten Ergebnissen somit häufig bevorzugt, was auf ein Miss-

trauen entweder gegenüber den zu erwartenden Forschungsergebnissen oder den statistischen Berechnungen schliessen lässt.

4. Die biomedizinische und gerade die tierexperimentelle Forschung enthält zahlreiche Unsicherheitsfaktoren, die als forschungsimmanent gelten. Dass trotz Standardisierungen in ausgewählten Bereichen vieles nicht kontrollierbar ist, wird akzeptiert.

Wissenschaftlich steckt die aktuell praktizierte biomedizinische Forschung in einer Krise. Trotz bereits vor Jahren (vgl. etwa Ioannidis JPA (2005), Why Most Published Research Findings Are False, in: PLoS Med 2(8): e124.) aufgedeckter Defizite kurbelt das träge System in gewohnter Manier weiter. Forschende sehen sich als Teil dieses Systems nicht in der Verantwortung, Grundlegendes zu ändern. Weder geldgebende Institutionen noch Behörden oder Politiker trauen sich eine Beurteilung der Situation zu. Nur ein Teil der Mängelkritik betrifft dabei die tierexperimentelle Forschung, auch andere Forschungsbereiche sind von den Qualitätsmängeln betroffen. Das ist bedenklich genug angesichts der Tatsache, dass die immensen in diese Forschung investierten Mittel nicht angemessen genutzt werden können. Im Bereich der Tierversuche sind die eruierten Mängel jedoch besonders brisant, haben wir es hier doch mit Lebewesen zu tun, deren Wohlergehen und Würde nach Schweizer Gesetzgebung geschützt werden sollen. Diesem Anspruch werden wir nicht gerecht, wenn wir die Qualitätsprobleme einer ganzen Branche hartnäckig ignorieren.

Die beiden Studien zeigen, dass der Forschungsplatz Schweiz in Sachen Forschungsqualität nicht hervorsticht. Die Folge ist eine Publikationsflut mit Ergebnissen, deren Stellenwert kaum beurteilt werden kann. Indessen werden bedeutende Errungenschaften wie der Schutz von Wohlergehen und Würde von Tieren zwar als Garant für eine ethisch gerechtfertigte Ausrichtung herangezogen, nicht aber konsequent implementiert.

## **Den Umstieg auf Ersatzmethoden darf die Schweiz nicht verpassen** – Wenn die Qualität von Tierversuchen in der Kritik steht, ist es höchste Zeit, auf die Förderung, Entwicklung und Implementierung von Ersatzmethoden zu setzen

Maya Graf, Nationalrätin Grüne Partei der Schweiz und Mitglied der Wissenschafts-, Bildungs- und Kulturkommission WBK-NR, anlässlich der 10. STS-Tierversuchstagung „Qualität und Aussagekraft von Tierversuchen“ am 9. Mai 2017 in Olten

Wenn die Qualität von Tierversuchen in der Kritik steht, ist es höchste Zeit, auf die Förderung, Entwicklung und Implementierung von Ersatzmethoden zu setzen. Im letzten Jahr wurden Schweizer Tierversuchen von zwei Studien, die durch diverse meiner parlamentarische Vorstösse initiiert wurden, eine ungenügende Qualität und Aussagekraft attestiert (Fachjournals PLOS Biology und PLOS ONE). Ähnliche Studien in anderen Ländern kamen zu gleichen Resultaten. Es ist für mich als Bildungs- und Wissenschaftspolitikerin, die sich alle vier Jahre für mehr Mittel für den BFI Bereich (Bildung, Forschung und Innovation) einsetzt, daher erschreckend festzustellen, wie zwar jährlich weit über 100 Millionen Franken für Tierversuche in unsere Schweizer Hochschulen fliessen (währenddessen es für 3 R gerade mal ein paar 100'000 Franken jährlich sind), die wissenschaftliche Qualität aber grosse Mängel aufweist. Der mit der Forschungspraxis einhergehende Erkenntnisgewinn und die damit verbundene Rechtfertigung von Tierversuchen stehen mit den wissenschaftlich nachgewiesenen Mängeln auf wackeligen Beinen. Ich bin sehr froh und möchte dem STS danken, dass er für diese brennenden Fragen eine Fachtagung organisiert und es Wissenschafts- und Fachkreisen ermöglicht, die dringend nötige Diskussion zu eröffnen, damit Ersatzmethoden für Tierversuche endlich zum wissenschaftlichen Standard werden. Wir benötigen dies für einen innovativen Forschungsstandort Schweiz, der die Zeichen der Zeit nicht verschläft und den Umstieg auf Ersatzmethoden für Tierversuche endlich massiv fördert und zur Norm werden lässt.

Auch aus Sicht der Politik müssen die Mängel an wissenschaftlicher Qualität und Aussagekraft von Tierversuchen Konsequenzen haben. Das Umdenken zu einer intensiven Förderung der 3R und stärkeren Entwicklung und Implementation von Ersatzmethoden muss eine der Folgen aus diesen Studien sein. Tierversuchsfreie Technologien sind oftmals wissenschaftlich belastbarer und übertragbarer auf den Menschen wie Tierversuche. Ersatzmethoden sind erwiesener Massen schnell, kostengünstig und zuverlässig sowie hochgradig innovativ (z.B. 3D-Bioprinting, Multi-Organ-Chips).

Zudem müsste die wissenschaftliche Qualität und Aussagekraft von Tierversuchen aufgrund der nun vorliegenden Erkenntnisse regelmässig evaluiert und analysiert werden - im Sinne einer permanenten Qualitätssicherung der mit Steuergeldern finanzierten Versuche samt periodischer Publikation der Resultate dieser Qualitätsüberprüfungen.

Der Bundesrat respektive das Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV zusammen mit dem Staatssekretariat für Bildung, Forschung und Innovation SBFI sind in den letzten beiden Jahren dank eines Parlamentsauftrages für einen Bericht (Postulat WBK 12.3660 „Zukunft der Stiftung Forschung 3R und Alternativmethoden für Tierversuche“) aktiv geworden und haben 2016 folgendes in die Wege geleitet.

Swissuniversities (Rektorenkonferenz der Schweizer Hochschulen) wurden beauftragt ein Konzept für ein nationales 3R Kompetenzzentrum auszuarbeiten, welches nun vorliegt und folgende Ziele umfasst (Auszug aus der Antwort des Bundesrates vom 15. Februar 2017 auf meine Interpellation 16.4121 Alternativen zu Tierversuchen während der Ausbildung besser berücksichtigen):

- Das Thema "Forschung mit Tierversuchen" soll in den Hochschulen insbesondere in den biomedizinischen Wissenschaften ab Stufe Bachelor künftig noch stärker gewichtet und die Grundlagen der 3R-Prinzipien sollen in der Forschung und Ausbildung verankert und vermittelt werden.
- Die Ausbildung im Bereich der Tierversuche soll bei den Forschenden, bei den Mitgliedern der Tierversuchskommissionen und bei den zuständigen Vollzugsbehörden weiter intensiviert werden (z. B. das korrekte wissenschaftliche Vorgehen bei der Versuchsplanung oder die Beurteilung von Kriterien bei der Prüfung der Gesuchunterlagen).
- Der Informationsaustausch, die Entwicklungen und die Förderstrategien sollen auf dem Gebiet der 3R schweizweit etabliert und verankert werden. Das 3R-Kompetenzzentrum soll insbesondere den inhaltlichen Austausch zwischen Forschenden und Forschungsinstitutionen national und international fördern, die verschiedenen Stakeholder, die mit 3R-Forschung befasst sind, miteinander vernetzen und in Dialoge einbeziehen.
- Die Wissenslücken in allen 3R-Bereichen sollen aufgedeckt und Forschungsprojekte, namentlich methodische Weiterentwicklungen, angestossen und gefördert werden.
- Ein Gesuch zur finanziellen Unterstützung des nationalen 3R-Kompetenzzentrums nach Artikel 15 des Bundesgesetzes über die Förderung der Forschung und der Innovation (SR 420.1) soll im ersten Quartal 2017 beim SBFI eingereicht werden. Das Eidgenössische Departement für Wirtschaft, Bildung und Forschung wird voraussichtlich Ende 2017 über das Gesuch entscheiden. Die Unterstützung des nationalen 3R-Kompetenzzentrums durch den Bund soll im Rahmen der bestehenden Forschungsgelder erfolgen. Es geht um 3.5 Millionen Franken für die Periode 2017-2020.
- Der Bundesrat hat weiter vorgesehen, für die Umsetzung der 3R-Prinzipien in der Förderpraxis des Schweizerischen Nationalfonds ein geeignetes Reporting zu etablieren.
- In der laufenden Revision der Tierschutzverordnung ist eine Regelung vorgesehen, wonach jedes Institut oder Labor, das Tierversuche durchführt, künftig einen Tierschutzbeauftragten oder eine Tierschutzbeauftragte für Tierversuche bestimmen muss. Deren Aufgabe soll darin bestehen, die Umsetzung der Tierschutzbestimmungen zu unterstützen und die 3R-Prinzipien durch Beratung und proaktives Informieren in der Versuchsplanung zu verankern.

Bis heute nutzt der Bund das hohe wissenschaftliche und wirtschaftliche Potential von Ersatzmethoden nicht oder nur unzureichend. Es besteht die Gefahr, dass die Schweiz bei diesen Zukunftstechnologien den Anschluss verliert, weil sie investitions- und forschungsmässig einseitig auf eine nicht mehr zeitgemässe und sehr teure Tierversuchs-Technologie setzt. Gleichzeitig steigen die Versuchstierzahlen in der staatlich unterstützten Grundlagenforschung der Universitäten und Hochschulen permanent an – (vom Jahr 2000 mit rund 150 000 Tieren bis 2015 um 172 Prozent auf 409 000 Tiere).

In Anbetracht der aufgezeigten Mängel an wissenschaftlicher Qualität und Aussagekraft von Tierversuchen ist eine bessere Förderung von Ersatzmethoden für Tierversuche in der Schweiz und einen innovativen Forschungsstandort ultima ratio.

Als Urheberin einer in der Frühjahrssession 2017 eingereichten Motion (17.3240 Für einen innovativen Forschungsstandort Schweiz: Bessere Förderung von Ersatzmethoden für Tierversuche) soll eine Gesetzesänderung gewährleisten, dass Tierversuche schrittweise durch Ersatzmethoden ersetzt werden. Es sollen hierfür mindestens so viele finanzielle Mittel eingesetzt werden, wie in die Erforschung von Methoden, die zum Ziel haben, die Zahl der Versuchstiere oder deren Belastung zu reduzieren. Zudem sind vom Bund periodisch Informationen über die investierten Mittel in diese drei Forschungszweige und die dabei erzielten Fortschritte gefordert.

# Von Mikrogeweben zu mikrophysiologischen Systemen: Chancen um Tierversuche zu verringern

Dr. Jens Kelm, Leiter Technologie und Mitbegründer InSphero AG, Schlieren, anlässlich der 10. STS-Tierversuchstagung „Qualität und Aussagekraft von Tierversuchen“ vom 9. Mai 2017 in Olten

**Zellbasierte Tests** sind aus der Arzneimittelforschung und -entwicklung nicht mehr wegzudenken, da sie Aussagen über die In-vivo-Reaktion auf biologische und chemische Präparate ermöglichen. Zellen werden während der gesamten Entwicklungskette als Prüfsystem verwendet: (i) Target-Validierung, (ii) Anordnungen zum primären und sekundären Screening, (iii) Optimierung von Leitstrukturen und (iv) toxikologische Profilierung. Die derzeitige Standardtechnik basiert auf der Monoschichtkultur von Säugetierzellen – Primärzellen oder Zelllinien – in Kunststoffschalen. Damit jedoch aus den In-vitro-Zellkulturen ein maximaler Nutzen zur Risikosenkung von Arzneimitteln gezogen werden kann müssen die Zellen eine Struktur beibehalten, die der In-vivo-Zellfunktionalität von Tieren oder Menschen so genau wie möglich entspricht.

Zur Steigerung des Werts von In-vitro-Modellen sind Techniken, die eine direkte Zelle-Zelle-Kommunikation sowie eine Kommunikation zwischen den Geweben ermöglichen, von wesentlicher Bedeutung. **Fortschrittliche 3D-Zellkulturmodelle gewinnen immer weiter an Fahrt, da die Entwicklung neuer Therapeutika ein zeit- und kostenaufwendiges Verfahren ist, bei dem die Risikosenkung von Arzneimitteln einen grossen Nutzen darstellt.** Zu diesem Zweck und um die Voraussagekraft zellbasierter Tests weiter zu verbessern werden skalierbare und automationskompatible Tissue Engineering-Strategien genutzt. Je besser das Ansprechen der Patienten auf die Arzneimittel mithilfe von In-vitro-Modellen vorhergesagt werden kann, desto weniger Tiere werden zur Profilierung der Präparate benötigt. Dabei haben 3D-Zellkulturtechniken in Verbindung mit mikrophysiologischen Body-on-a-Chip-Systemen das Potential, voll und ganz auf dem Menschen basierende Konzepte zur Arzneimittelforschung und -entwicklung zu ermöglichen.

# Magnetische Blutreinigung: Vom Konzept zur Anwendung

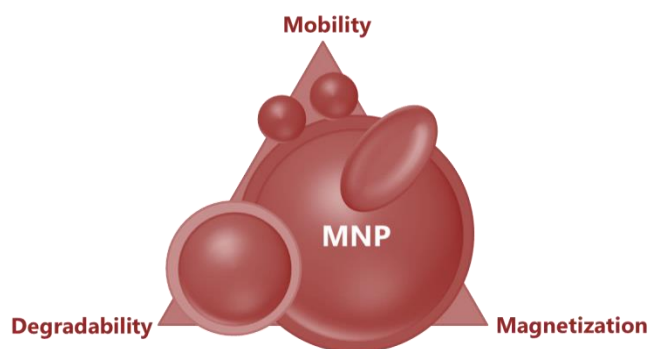
Dr. Inge Herrmann (vertreten durch Dr. Nils Bohmer), Forschungsgruppenleiterin Eidgenössische Materialprüfungs- und Forschungsanstalt (Empa), St. Gallen, anlässlich der 10. STS-Tierversuchstagung „Qualität und Aussagekraft von Tierversuchen“ vom 9. Mai 2017 in Olten

Die direkte Entfernung krankheitserregender Verbindungen aus dem Blut ist für die Behandlung von Erkrankungen wie etwa Blutvergiftungen und Autoimmunerkrankungen interessant. Eine Blutreinigung auf Grundlage magnetischer Abscheidung ist besonders zur Entfernung von Verbindungen mit hohem Molekulargewicht nützlich, die mit herkömmlichen Blutreinigungssystemen (z. B. Dialyse, Hämoabsorption) nicht ausreichend entfernt werden [1]. Trotz der vielversprechenden *In-vitro*- und *In-vivo*-Ergebnisse ist die Umsetzung eines solchen Prozesses in Kliniken nicht einfach [1–3]. Man befürchtet etwa, dass Partikel bei der magnetischen Abscheidung nicht erfasst werden und es dadurch zu unerwünschten (kurz- oder langfristigen) Nebenwirkungen kommt, oder dass der Krankheitserreger vor Einsatz des Verfahrens identifiziert werden muss.

In dieser Präsentation werden eine Strategie zur Beurteilung potenzieller Risiken des Verfahrens sowie die Ergebnisse einer umfassenden Studie zur Risikobeurteilung vorgestellt [4]. Dabei gehen wir auf ausgewählte *In-vitro*-, *Ex-vivo*- und *In-vivo*-Modelle und ihre Vor- und Nachteile ein. Es werden einige Verfahrensänderungen und Trägeroptimierungen (Abbildung 1) gezeigt, die zur Überwindung der meisten Risiken beitragen und ein vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Verhältnis mit sich bringen.

Im Anschluss stellen wir einen neuen Ansatz zur Nutzung des theranostischen Potenzials des magnetischen Blutreinigungsverfahrens vor. Dabei wird auch auf die Zusammenstellung eines Wirkstoffs zur magnetischen Abscheidung, mit dessen Hilfe eine Vielzahl pathogener Bakterien ohne vorherige Identifizierung des Krankheitserregers schnell abgeschieden und isoliert werden können, eingegangen.

Abschließend wird ein Plan zur Übertragung des Ansatzes in die Kliniken vorgestellt und die Umsetzbarkeit von *In-vitro*- und *Ex-vivo*-Modellen wird ausführlich besprochen.



**Abbildung 1:** Optimierung magnetischer Wirkstoffe auf Grundlage von Beweglichkeit, Magnetisierung und Abbaubarkeit.

1. Herrmann IK, Uner M, Graf S *et al.*, Endotoxin Removal by Magnetic Separation-Based Blood Purification, *Advanced Healthcare Materials*, 2(6), 829-825, 2013.
2. Herrmann IK, Schlegel A, Graf R *et al.*, Nanomagnet-based removal of lead and digoxin from living rats, *Nanoscale*, 5, 8718-8723, 2013.
3. I.K. Herrmann, A. Schlegel, R. Graf *et al.*, Magnetic Separation-Based Blood Purification: A Promising New Approach for the Removal of Disease-causing Compounds, *Journal of Nanobiotechnology*, 13:49, 2015.
4. Herrmann IK, Beck-Schimmer B, Schumacher CM *et al.*, In vivo Risk Evaluation of Carbon-Coated Iron Carbide Nanoparticles based on Short- and Long-Term Exposure Scenarios, *Nanomedicine*, accepted, 2016.

## Umsetzung der 3R – ist Geld das Problem?

Prof. Dr. Thorsten Buch, Direktor Institut für Labortierkunde der Universität Zürich, anlässlich der 10. STS-Tierversuchstagung „Qualität und Aussagekraft von Tierversuchen“ vom 9. Mai 2017 in Olten

Die Arbeit mit Tieren, von einfachsten Einzellern bis hin zu Säugetieren, ist gegenwärtig in verschiedenen Formen Bestandteil des wissenschaftlichen Erkenntnisprozesses. Sie war und ist seit jeher vielfältiger Kritik ausgesetzt. Um die Anwendung der 3R in der Forschung zu verstehen, ist es notwendig, die verschiedenen experimentellen Ansätze zu diskutieren: In der Forschung mit Tieren geht es entweder um 1) die Erforschung von Grundlagen hinsichtlich der Physiologie, Anatomie oder des Verhaltens; hier steht der Erkenntnisgewinn - und nicht unbedingt eine Anwendung der Erkenntnis - im Vordergrund (Grundlagenforschung) oder 2) die Erforschung von Physiologie, Anatomie oder des Verhaltens in Bezug zu einer bestimmten Fragestellung mit konkretem Anwendungsaspekt - oft ein medizinisches Problem und potentielle Lösungsansätze, wie Diagnostik und Therapie (angewandte Forschung). Die Forschung mit Tieren zielt dabei auf die jeweilige Erkenntnis a) für die Tierart, mit der die Forschung betrieben wird, b) für die Translation auf andere Tierarten und evtl. repräsentativ für grosse Tiergruppen (z. B. Säugetiere, Wirbeltiere) und c) für die Translation im - wie das Wort meist angewendet wird - anthropozentrischen Sinne, also übertragbar auf den Menschen. In den Fällen b) und c) muss die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die (anderen) Ziel-Arten (inklusive den Menschen) wissenschaftlich gut fundiert sein. Ferner sollte immer zwischen belastenden und nicht-belastenden Tierversuchen unterschieden werden.

Unabhängig von der Zielsetzung der Forschung ist es zwingender Standard, das Versuchstier geringstmöglich leiden zu lassen und es in seiner inhärenten Würde zu respektieren. Es geht hier darum, die Forschung am Tier möglichst human durchzuführen. Als "Guiding Principle" hat sich für die Leidensreduktion das sogenannte 3R-Prinzip durchgesetzt. Es basiert auf einem Konzept, welches die Forscher W. M. S. Russell and R. L. Burch 1959 in ihrem Buch "The Principles of Humane Experimental Technique" vorgeschlagen haben. Im Einzelnen stehen die drei R für "Replace", "Reduce" und "Refine", also zu Deutsch: Vermeiden, Verringern, Verbessern.

*Replace* bedeutet Ersatz von Tierversuchen durch alternative Methoden (die auch Versuche mit anderen, nicht- oder weniger leidensfähigen Tierarten beinhalten können), *Reduce* zielt auf die Verminderung der Zahl benötigter Tiere, und *Refine* beschreibt die Verminderung der Belastung und Verbesserung der Lebenssituation der Tiere. Die Anwendung des 3R Prinzips ist schon seit langem in der Versuchstierkunde anerkannt und hat in den letzten Jahren vermehrt Einzug in nationale und internationale Gesetze gehalten.

In Bezug auf die Gründe für Tierversuche ergibt sich, dass wir übergeordnete Umsetzungsansätze der 3R und nach Forschungsrichtung spezifische Möglichkeiten haben. Bei der Erforschung genereller Lebensprozesse sollte man sich möglichst auf Tiere beschränken, welche geringe oder keine Leidensfähigkeit in einer bewussten Art und Weise besitzen. Diese Ausweichmöglichkeit besteht allerdings nicht bei Forschung, die das Ziel hat, eine bestimmte Tierart und deren Physiologie, Anatomie oder Verhalten zu verstehen. Bei translationaler Forschung muss immer aus den geeigneten Modelltierarten diejenige mit der geringsten Leidensfähigkeit ausgewählt werden. Soll die Forschung auf den Menschen anwendbar sein, ist eine solche Auswahl oft begrenzt. Ein *Replacement* kommt offensichtlich nur in Frage, wenn mit alternativen Methoden auch die speziell auf diese Tierart zugeschnittene Fragestellung beantwortet werden kann. Häufig können im Sinne eines *Replacement* erste experimentelle Schritte 'in vitro' oder 'in silico' durchgeführt werden; erst wenn die so zu erzielenden Erkenntnisse gut gesichert sind, ist dann oft die Überprüfung der Erkenntnisse in einem lebenden Tierorganismus unerlässlich.

In der veterinärmedizinischen Forschung wird am Tier für das Tier geforscht. Hier sind dem *Replacement* relativ enge Grenzen gesetzt, da viele Krankheiten arttypisch sind, ja sogar nur



bei bestimmten Rassen einer Tierart vorkommen. Der grösste Teil der Betrachtungen bezieht sich allerdings auf Versuche, welche für die translationale Forschung mit dem Ziel des medizinischen Erkenntnisgewinns für den Menschen gelten. Während diese Art der Forschung schon seit mehreren Hundert Jahren durchgeführt wird, muss sie sich seit jeher mit der Frage auseinandersetzen, welche Erkenntnisse auf den Menschen übertragen werden können. Eine starke rechtliche Grundlage für den translationalen Tierversuch gibt es seit den Nürnberger Prozessen, in deren Zusammenhang Grundsätze für Versuche am Menschen 1947 erstmals festgelegt wurden. Der dabei formulierte Kodex war ein Ergebnis der Prozesse gegen Ärzte, die wegen Verbrechen gegen die Menschlichkeit während des Nationalsozialismus vor einem US-Militärtribunal standen. Auf dieser Basis verabschiedete der Weltärztebund 1964 eine Leitlinie für die biomedizinische Forschung am Menschen, die als "Deklaration von Helsinki" weltweit verbindlich ist. Sie setzt fest, dass vor Experimenten mit Menschen alle notwendigen Experimente einschliesslich Tierversuche durchgeführt werden müssen, um eine Gefährdung von Menschen auszuschliessen. In den Folgejahren entwickelte sich so der Tierversuch zum Standard in der translationalen Forschung. Während es viele Beispiele für erfolgreiche Erkenntnisgewinne durch den Tierversuch gibt, so werden auch immer wieder einzelne Gegenbeispiele von Tierversuchsgegnern angeführt. Die strenge ethische und gesetzgeberische Eingrenzung von Versuchen am Menschen macht deutlich, warum Tierversuche berechtigterweise so wichtig für die translationale Forschung sind!

Die 3R spielen nun in dieser schwierigen Konstellation eine wichtige Rolle, da es ihr Ziel ist, die (translationale) Forschung zu ermöglichen und gleichzeitig das Leid der eingesetzten Tiere zu verringern. Wenn wir uns im Rahmen dieser Forschungsrichtung die 3R-Prinzipien anschauen, dann sind Beispiele für ein *Replacement* die Verwendung von Computermodellen oder in vitro-Techniken, z.B. mit Zell- oder organähnlichen Gewebekulturen vom Menschen. *Reduction* kann durch moderne bildgebende Verfahren, mit der Prozesse im gleichen Tier wiederholt beobachtet werden können, erreicht werden, und *Refinement* umfasst die Verbesserung der wissenschaftlichen Forschungsmethoden, der Tierzucht und Tierhaltung sowie Pflege und Behandlung der Versuchstiere. Zusammen können mit der Anwendung der 3R auch in der translationalen Forschung Leiden, Schmerzen, Angst, Stress und Schäden vermieden bzw. minimiert werden. Als weiterer positiver Effekt erhöht sich ferner die Aussagekraft der Tierversuche, wenn an weniger leidenden Tieren Messungen durchgeführt werden. Ein zusätzlicher, wesentlicher Aspekt von *Reduce* wäre die parallele Nutzung von Versuchstieren zur Prüfung verschiedener Hypothesen; die LTK hat hier eine Vorreiterrolle eingenommen und die Einführung des *Animatch* Systems an der Universität Zürich (mit Option der Erweiterung auf alle Schweizer Institutionen) begonnen. Das System erlaubt das Teilen von Organen oder Tieren, welche im Rahmen eines Versuches nicht verwendet werden.

Wie also können wir die 3R über das jetzt schon Erreichte hinaus fördern? Braucht es mehr Geld, um die Umsetzung der 3R in der Schweiz zu unterstützen? In einer direkten Betrachtungsweise bewegen sich die von der Eidgenossenschaft für die Verbesserung des Tierwohls im Rahmen der 3R eingesetzten Mittel (also die Zuwendung für die bisherige 3R Stiftung) im Bereich eines allenfalls kleinen SNF Forschungsgrants. Es scheint also zunächst, dass hier ein Missverhältnis vorliegt. Allein eine entsprechend einer SNF-Forschungsförderungszuwendung ausgestattete Finanzierung eines 3R-Forschungsprojektes für jedes der 3R pro Jahr würde die nötige Gesamtfinanzierungssumme der Stiftung Forschung 3R, welche bisher zur Verfügung stand, deutlich übersteigen. Allerdings können wir davon ausgehen, dass im Rahmen von SNF- und anderweitig geförderten Forschungsprojekten häufig Verbesserungen des Tierwohls im Rahmen der 3R durchgeführt werden. Aufgrund der fehlenden Transparenz wären klare Regeln im Rahmen der Projektanträge hilfreich. Die Umsetzung der 3R könnte genereller Bestandteil eines SNF-Forschungsantrags und der Forschungsberichte in der Biomedizin werden. Es müsste klar belegt werden, wieso die geplanten Versuche den Prinzipien der 3R folgen. Daraus könnte eine bevorzugte Förderung resultieren. Ferner könnten Projekte einen Bonus bekommen, bei denen verschiedene Gruppen den gleichen Tierversuch (bei gleich bleibendem Leid) nutzen. Dies würde die Kooperation bezüglich Tierversuchen massgeblich fördern. Es wäre sogar ein Modell denkbar, in dem

Forschungsförderung und Tierversuchsantragsstellung verknüpft sind. Dies hätte auch den Vorteil, dass es nicht zu Situationen kommt, wo zwar das Geld gesprochen wird, aber der Versuch aufgrund fehlender Bewilligung, z.B. durch negative Güterabwägung, nicht durchgeführt werden darf.

Wenden wir uns aber nun den 3R-Forschungsfeldern zu, um einen Überblick über förderungswürdige Projekte und damit einen Hinweis auf den finanziellen Bedarf zu erhalten. Im Bereich des *Replacement* von translationalen Experimenten wären dies sicher Computermodelle, neue Omics-Methoden, verbesserte Zellkulturen, bessere Humandiagnostik und in speziellen Fällen auch Phase 0 Studien. Wenige dieser Methoden werden als direkte 3R-Methoden gesehen, laufen also - wenn gefördert - über andere Finanzierungen. Es wäre sicher hilfreich, wenn auf industrieller, universitärer wie auch SNF-Ebene hier Untersuchungen durchgeführt würden, wie viele Tiere mittlerweile durch diese modernen Entwicklungen eingespart werden. Für die Zukunft würde sich ein Modell, wie oben diskutiert, mit Inkorporation der 3R Fragestellung in die biomedizinischen Forschungsanträge, anbieten.

Im Bereich der *Reduction* von genutzten Versuchstieren gibt es interessante Möglichkeiten aus der Welt des *in vivo* Imaging: Fluoreszenz, Lumineszenz, MRI, und CT tragen heute dazu bei, in vielen Experimentalsystemen die Tiere über Zeitverläufe zu verfolgen ohne Kohorten jeweils töten zu müssen. Leider sind Erwerb, Unterhalt und Bedienung dieser Geräte mit hohen Kosten verbunden. Während die Bedeutung für das Tierwohl durch moderne Imaging-Verfahren klar ist, wird dies noch nicht ausreichend durch entsprechende Förderung unterstützt, z.B. durch einen klar definierten Bonus für Forschungsanträge, die solche Verfahren nutzen, oder durch ausreichende finanzielle Unterstützung für ausgewiesene Core-Units mit ausgebildetem Personal. Auch die Forschungsarbeiten, welche die Krankheitsverläufe nun im Imaging mit den humanen (und früheren tierexperimentellen) Daten korrelieren, bedürfen dringend einer Förderung. Die Reduktion von Tierzahlen kann gerade in der Zucht von transgenen Tieren auch durch optimierte Zuchtverfahren und Kryokonservierung erreicht werden. Förderung zur Entwicklung entsprechender Software fehlt, und Kryokonservierung wird nur an wenigen Institutionen finanziell unterstützt. Reduktion kann auch durch optimierte Versuchsplanung erreicht werden - am besten ist sie durch verbesserte Ausbildung und klar ausgerichtete Förderung zu erreichen. Das Erlernen der notwendigen statistischen Methoden und Experimentaldesigns muss viel stärker in der Aus- und Weiterbildung präsent sein. Die LTK hat auch hier eine Vorreiterrolle übernommen: Sie informiert über 3R Methoden durch ihre Webseite, über das Swiss3RNetwork und über Twitter. Eine Zusammenarbeit von Swiss3RNetwork und dem online-Journal ScienceMatters erlaubt die Publikation von 20 3R-relevanten Beobachtungen. In der Ausbildung erfolgt schon heute im Bachelorstudium Biologie/Biomedizin eine Einführung in die 3R einschliesslich praktischer Diskussionen zur Tierethik. Versuchsdurchführende erfahren Reduktionsmöglichkeiten in neuen Spezialkursen zu den Themen Versuchsdesign/Power Calculation und Zuchtplanung.

Wenn wir allerdings über die direkte finanzielle Förderung von 3R sprechen, wird sich im Bereich des *Refinements* kurzfristig für das Wohl des Tieres am Meisten erreichen lassen. Die Anzahl der methodisch sehr unterschiedlichen Versuche, welche im Rahmen von Grundlagen- und translationaler Forschung durchgeführt werden, ist gross und es sollte angestrebt werden, für jeden Versuchsaufbau eine Optimierung in Bezug auf das Tierwohl durchzuführen. Dies ist eine Aufgabe, welche in ihrer Breite nicht unterschätzt werden sollte. Welche Anästhesie und Analgesie kann der Forscher im Rahmen eines bestimmten Experimentes verwenden, ohne seine Versuchsergebnisse zu beeinflussen? Schon diese scheinbar einfache Frage ist in vielen Fällen schwer zu beantworten.

Abschliessend darf die Rolle von kompetenten Tierschutzbeauftragten an den forschenden Institutionen nicht vergessen werden. Sie üben nicht nur eine viel zu wenig wertgeschätzte Kontrollfunktion aus, sondern helfen den Forschern im Vorfeld eines Experiments, die für das Tierwohl beste Lösung zu finden. Dies ist allerdings aufgrund der Vielfalt der möglichen Experimentalszenarien eine grosse Herausforderung und bedarf entsprechend Zeit, wenn es

eben nicht nur das Abhaken von Standardpunkten sein soll. Dasselbe gilt im Übrigen auch für die Mitglieder der Tierversuchskommissionen. Diese Kommissionen müssen von Ihrer Grösse und Zusammensetzung so ausgestattet sein, dass ein den 3R-Prinzipien folgender Begutachtungsprozess möglich ist.

Zusammengefasst kann von einem erheblichen Finanzbedarf für die Umsetzung der 3R an Schweizer Forschungsinstitutionen ausgegangen werden. Der exakte finanziell nötige Aufwand ist aber schwer zu beziffern, weil viel Geld schon jetzt versteckt in Forschungsanträgen aber auch durch Personalstellen an Forschungsinstitutionen für die 3R aufgewendet wird. Es erscheint jedoch, als wären weitere Verbesserungen sowohl auf Ebene der eidgenössischen Forschungsförderung wie auch auf der Ebene der Forschungs- und Ausbildungsinstitutionen möglich. Es bedarf an Mitteln, um besser nicht-invasiv am Menschen zu forschen und so die entsprechenden translationalen Tierversuche zu umgehen. Es braucht Forschungsmittel, um Tierversuche, sollten sie doch unumgänglich sein, im Sinne der 3R zu optimieren. Es braucht Mittel, um die Anwendung der 3R an den Forschungsinstitutionen zu fördern und es braucht Mittel für die Lehre - Ausbildung der neuen Forscher und Weiterbildung der schon aktiven Forschenden.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass in den letzten Jahrzehnten seit Veröffentlichung des 3R Konzeptes durch W. M. S. Russell and R. L. Burch aufgrund der konsequenten Umsetzung der 3R an Forschungsinstitutionen schon viel für das Tierwohl erreicht worden ist. Gerade aber weil die offensichtlichen, meist "einfachen" Probleme mittlerweile schon gelöst sind, brauchen wir weiterhin Mittel, um das Tierwohl in der Forschung durch das Angehen der noch offenen komplexen Problematiken gezielt zu verbessern und damit dem 3R-Konzept gerecht zu werden.

# Refinement – das vergessene R

Prof. Dr. med. vet., dipl. ECLAM Margarete Arras, Universität Zürich, Division of Surgical Research, Universitätsspital Zürich, Departement of Surgery, Zürich, anlässlich der 10. STS-Tierversuchstagung „Qualität und Aussagekraft von Tierversuchen“ vom 9. Mai 2017 in Olten

## Aktueller Stand des dritten R

Forschung mit dem Einsatz von Tieren in Versuchen ist primär auf den Menschen ausgerichtet, dies ist unter anderem im Tierversuchsgesuch Ziffer 63 an der Güterabwägung mit der Abwägung von Nutzen für den Menschen gegenüber den Nachteilen für das Gut des Tieres gespiegelt. Der Nutzen für den Menschen ergibt sich aus dem langfristigen, übergeordneten und dem kurzfristigen, konkreten Versuchsziel, das am Anfang eines Tierversuchsgesuchs unter Ziffer 44.1 und Ziffer 44.2 dargelegt wird.

Den Zielen des Menschen stehen die Ziele für die Tiere – nämlich Tierschutz - gegenüber, die im Tierversuch durch die 3R definiert werden. Bei den 3R ist im letzten R, der Verfeinerung und Verbesserung von Versuchen um die Belastung für das Versuchstier zu reduzieren, das Tier und der Einfluss auf sein Wohlergehen am stärksten im Fokus. Refinement zielt per Definition auf das Tier, auf sein Leben, seinen Alltag, sein Wohlbefinden, seine Gesundheit während der Haltung und im Versuch.

Verbesserungen und Verfeinerungen von Versuchen ergeben sich oftmals mit dem Fortschritt in der Forschung, beispielsweise durch Weiterentwicklung von Methoden. Diese sind jedoch kaum messbar oder von aussen sichtbar, da derartige Entwicklungen vielfach im erwähnten Versuchsziel für den Menschen untergehen und offenbar auch von den Forschenden oft selbst nicht bewusst in ihrer Bedeutung für das Tier wahrgenommen werden.

Auf der anderen Seite werden seitens der Forschenden auch Modifikationen in Versuchen und Haltung vorgenommen, um die Bedingungen für die Tiere zu verbessern. Da diese Anpassungen den biomedizinischen oder grundlagenwissenschaftlichen Versuch(sansatz) nicht korrumpieren dürfen, bleiben Modifikationen zugunsten der Tiere dem bewilligten, zugrundeliegenden Versuchsziel untergeordnet. Eine seriöse simultane Bearbeitung einer wissenschaftlichen Fragestellung, die sich auf Tierschutz ausrichtet, ist im Rahmen eines biomedizinischen oder grundlagenwissenschaftlichen Versuchsvorhabens sehr schwierig zu realisieren und tritt folglich in den Hintergrund. In anderen Worten: Die Forschenden müssen sich in erster Linie auf das Ziel ihres Forschungsgebietes und -hypothesen konzentrieren, wie es angestrebt und auch bewilligt ist. Dies resultiert unter anderem darin, dass tierschutzrelevante Verbesserungen bei diesen Versuchen nicht entsprechend erfasst und publiziert werden und damit keine Aussenwirkung und Relevanz erlangen.

Daneben ist auch zu bedenken, dass sich durch gute Absichten getriebene Refinement-Massnahmen als kontraproduktiv erweisen können, weil die Kenntnisse über Bedürfnisse und Verhalten der Tiere nicht bzw. zu wenig bekannt oder nicht verstanden sind. Dies insbesondere, wenn es sich um Tierarten wie Mäuse handelt, die ausser zu Forschungszwecken ansonsten keine grosse Rolle für den Menschen spielen und darüber hinaus im Labor unter aussergewöhnlichen Bedingungen und Versuchseinflüssen leben.

Hier trifft die Feststellung von Nobelpreisträger Peter Medawar zu, dass Tierschutz vom Verständnis für Tiere abhängt und dass dieses nicht intuitiv ist, sondern dass das Verständnis für Tiere gelernt werden muss.

“The welfare of animals must depend on an understanding of animals, and one does not come by this understanding intuitively it must be learned” (Medawar 1972)

## **Zwischenfazit**

Refinement-Bemühungen bleiben im Wesentlichen ungezielt, vage und wissenschaftlich angreifbar, wenn sie nebensächlich, als Beiwerk in Forschungsvorhaben integriert werden, die den Nutzen für den Menschen als Versuchsziel im Fokus haben.

Solange jährlich über 600'000 Tiere allein in der Schweiz in Tierversuchen eingesetzt werden, sind Forschungsvorhaben nötig, mit klarer Definition von Refinement als Versuchsziel, mit dem «Tier unter Versuchsbedingungen» im Fokus.

Wissenschaftliche Arbeit, die zu international anerkannten Publikationen führt und weltweit Einfluss auf Tiere in Versuchen nehmen kann, braucht eine Plattform, die Refinement als Versuchsziel anerkennt und letztendlich auch die Finanzierung gewähren kann.

Dies ist in der Schweiz derzeit nicht in nennenswerter Art und Weise gegeben.

Die geringe Bedeutung, die das dritte R in der Wahrnehmung derzeit hat und die Situation der Finanzierung von Refinement wird in der Folge ausgeführt.

## **Schmerzbehandlung bei Mäusen**

Mäuse sind mit über 60 % die weltweit am häufigsten eingesetzten Versuchstiere. In der Schweiz werden jährlich über 100'000 Mäuse in Versuchen im Schweregrad 2 oder 3 eingesetzt, wobei angenommen werden kann, dass die grosse Mehrheit mit Schmerzmitteln behandelt werden muss.

Aus eigenen Mitteln der Universität und des Universitätsspitals in Zürich hat unsere Forschungsgruppe im Rahmen von mehreren Studien zur Optimierung der Schmerzbehandlung bei Mäusen auch ein Retard-Präparat entwickelt. Die aussergewöhnliche Effizienz und die tierschutz-relevanten Vorteile gegenüber den üblichen Methoden wurden in 2015 publiziert und haben neben grosser Resonanz auch zu zwei Auszeichnungen für 3R und Tierschutz geführt.

Ohne jegliches Interesse an Profit oder sonstige kommerzielle Bestrebungen wollten wir dieses Schmerzmittel allen Forschenden in der Schweiz zur Anwendung in ihren Versuchsmäusen zugänglich machen. Dafür wäre das Präparat weiter zu entwickeln und die Verträglichkeit abzusichern. Für die Unterstützung dieser Arbeiten, wie auch für andere Verfahren zur Optimierung der Schmerzbehandlung, haben wir uns um Drittmittel bemüht.

Obwohl die beantragten Refinement-Vorhaben zur Schmerzbehandlung weitgehende Zustimmung gefunden haben und wir auch mehrmals Rückmeldungen erhalten haben, dass die Vorhaben förderungswürdig seien, ist nennenswerte Unterstützung vor allem aufgrund von Sparmassnahmen und der Zurückhaltung bis zum Start des 3R Kompetenzzentrums seit mehreren Jahren ausgeblieben.

So fördert die Stiftung Forschung 3R Schweiz seit 2016 keine neuen Projekte mehr, nur noch die bereits laufenden Projekte werden bis zum Abschluss unterstützt. Die Stiftung wird mit dem Start des 3R Kompetenzzentrum aufgelöst.

Das BLV hat im Januar 2017 mitgeteilt, «dass im 2017 keine freien Forschungsprojekteingaben entgegengenommen werden. Das BLV wird jedoch gezielte, auf seine Fachstrategien abgestimmte Forschungsausschreibungen durchführen. Diese Änderung der bisherigen Praxis erfolgt einerseits aufgrund der Absicht des BLV, seine Ressortforschung noch gezielter an die Fachstrategien auszurichten, und andererseits aufgrund von Sparmassnahmen in der Bundesverwaltung: zusätzliche gesetzliche Aufträge verbunden mit Sparpaketen führen zu

finanziellen Engpässen, die mit Einsparungen bei bestehenden Aufgaben kompensiert werden müssen. «

(siehe auch Website des BLV)

AnimalfreeResearch fördert ausdrücklich keine Tierversuche, namentlich ausgeschlossen sind Projekte mit keinen oder geringen zu erwartenden Auswirkungen auf Ersatz und/oder Reduktion von Tierversuchen.

Interpharma, der Verband der forschenden pharmazeutischen Firmen der Schweiz, vergibt keine Förderbeiträge für einzelne Projekte, sondern unterstützt das 3R Kompetenzzentrum, das allerdings noch im Aufbau ist und somit derzeit keine Förderungen vergibt. Dennoch hat Interpharma Interesse an dem Projekt bekundet, jedoch kam wegen laufender Sparprogramme und generell schwierigem Budgetumfeld eine Unterstützung nicht zustande.

Aktuell werden Studien zur Optimierung der Schmerzbehandlung bei Mäusen nur aus den limitierten eigenen Mitteln der Universität Zürich und des Universitätsspital Zürich unter dementsprechend eingeschränkten Bedingungen weiterverfolgt.

### **Belastungseinschätzung bei Versuchstieren**

Die Richtlinie zur Einschätzung der Schweregrade besteht seit über 20 Jahren (Information Tierschutz 1.04, Einteilung von Tierversuchen nach Schweregraden vor Versuchsbeginn (Belastungskategorien)) in der Schweiz. Eine Aktualisierung entsprechend neueren Erkenntnissen und der allgemeinen Entwicklung ist noch nicht erschienen. In der EU werden nach Directive 2010/63/EU ebenfalls Schweregradeinstufungen vorgeschrieben.

Die Einstufung der Belastung in Schweregradkategorien ist bei vielen Tierversuchen, insbesondere bei belastenden Experimenten, schwierig und oftmals eher emotional basiert als wissenschaftlich belegt. Auch hier trifft das Zitat von Nobelpreisträger Peter Medawar zu (siehe oben), wenn man «erlernen» durch «erforschen» ersetzt.

Durch unsere Forschungen zur Belastungseinschätzung bei Mäusen sind wir in ein Konsortium von zwölf Forschungsgruppen gekommen, das sich in Deutschland formiert hat, um die Belastung bei verschiedenen weitverbreiteten Tierversuchsmodellen wissenschaftlich zu untersuchen und Grundlagen zur Einstufung zu erarbeiten. Neben belastungs-reduzierenden Massnahmen sollen daraus auch Möglichkeiten und Vorgaben zur Graduierung der Belastung etabliert werden, anhand derer eine Einstufung anderer, vergleichbarer Modelle abgeleitet werden kann.

Für dieses grosse Projekt wurde ein gemeinsamer Antrag bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, dem SNF entsprechende nationale Institution in Deutschland) eingereicht, der nach einem Audit mit externer Begutachtung bewilligt wurde. Als einzige ausländische Forschergruppe sind wir integriert und es wurde unserem Teilprojekt die Exzellenz von der DFG bescheinigt und die Förderung für unsere Vorhaben zugesprochen. Diese hätte vom SNF aufgrund von Vereinbarungen mit der DFG übernommen werden sollen. Die DFG teilte jedoch mit, dass das Projekt vom SNF nicht gefördert wird, da formelle Voraussetzungen in der Antragstellung nicht erfüllt sind.

### **Schlussfolgerungen**

Wenn Refinement Massnahmen innerhalb von biomedizinischen oder grundlagenwissenschaftlichen Versuchen angewendet werden, gehen Wahrnehmung, Nachweisbarkeit und Verbreitung der Verbesserungen häufig im übergeordneten Versuchsziel mit Nutzen für den Menschen unter oder werden in den entsprechenden Veröffentlichungen nicht erwähnt und sind damit für die Forschungscommunity nicht nutzbar.

Es braucht die Förderung von Refinement, bei der das Tier, sein Leben und Wohlergehen während des Versuchs im Fokus steht. Refinement muss als Versuchsziel definiert werden und als Forschungsvorhaben anerkannt werden.

Eine nennenswerte finanzielle Förderung von Refinement-Forschung findet derzeit in der Schweiz nicht statt.

Mittel aus Stiftungen und Institutionen, die in früheren Jahren noch Gelder für Tierschutz und 3R vergeben haben, sind aus Spargründen weggebrochen.

Zudem werden Ressourcen im Hinblick auf das geplante 3R Kompetenzzentrum eingefroren. In der näheren Zukunft ist daher von dieser Seite nicht mit Ausschreibungen zu rechnen.

Forschungsvorhaben mit dem definierten Ziel «Refinement» sind nicht geeignet für Anträge beim SNF, da diese die Vorgaben, Ansprüche und Bedingungen des SNF per se nicht erfüllen können. Der SNF hat den Auftrag, die Grundlagenforschung in der Schweiz zu unterstützen, mit dem Anspruch exzellenter wissenschaftlicher Qualität. Dabei steht der Nutzen für den Menschen im Fokus, bei vielen Forschungsvorhaben werden dafür auch Tiere eingesetzt. Unter diesen Voraussetzungen kann Refinement nur innerhalb der Versuche stattfinden, die der Grundlagenforschung dienen. Aus der Verwendung von Tieren zu Forschungszwecken, die dem Menschen nutzen, leitet sich die Verantwortlichkeit ab, dass es gezielte wissenschaftliche Forschung braucht, die das Tier und sein Befinden in den Fokus stellt. Für das tatsächliche Wohlergehen der Versuchstiere ist es von grösster Bedeutung, dass das dritte R als zentraler Stellenwert anerkannt und die dazu notwendige Forschung eigenständig gefördert wird.

# Das neue Kompetenzzentrum 3R

Prof. Christian Leumann, Rektor Universität Bern, Präsident Delegation Forschung, Projektleiter Konzeptentwicklung 3RCC, swissuniversities, Bern, anlässlich der 10. STS-Tierversuchstagung „Qualität und Aussagekraft von Tierversuchen“ vom 9. Mai 2017 in Olten

Wie können die 3R-Prinzipien in die Forschung von heute und morgen integriert werden? Das ist die Frage, welche die Arbeitsgruppe von swissuniversities sich gestellt hat, als SBF<sup>1</sup> und BLV<sup>2</sup> sie beauftragten, einen Vorschlag für ein nationales 3R-Kompetenzzentrum zu erarbeiten. Diese Frage betrifft in der Tat die Modalitäten für eine Integration der 3R in den Alltag der Hochschulen und ihrer Interessensgruppen: Forschende, Studierende und Gesellschaft. Es ging daher um die Schaffung eines Kompetenzzentrums, welches sich an diese drei Zielgruppen richtet, die potenziell zur besseren Umsetzung der 3R-Prinzipien zusammenarbeiten können. Das 3RCC, das wir uns vorgestellt haben, soll also drei wesentliche Aufgaben erfüllen: die Erforschung und Anwendung von 3R-Lösungen, die Aus- und Weiterbildung von Studierenden und Forschenden, die offene Kommunikation in Bezug auf die Entwicklung von 3R. Diese drei Säulen werden die Hauptaktivitäten des Zentrums darstellen, und alle drei werden sich mit jedem der 3R befassen. Auf dem Gebiet der Forschung möchte das Zentrum 3R-Projekte bis hin zur Vermarktung unterstützen und fördern; auf dem Gebiet der Ausbildung möchte das Zentrum die Integration der 3R in die Weiterbildung von Forschenden, aber auch in die Ausbildung der Studierenden begünstigen; die Kommunikation wird sich schliesslich auf offene Art und Weise an die Gesellschaft, an die wissenschaftliche Gemeinschaft, an Politik und Medien wenden.

Und wie wird ein *nationales Kompetenzzentrum* organisiert? Mehrere Hochschulen sind bei der Entwicklung von 3R-Prinzipien bereits aktiv, aber ihre Aktivitäten begrenzen sich viel zu oft auf Laboratorien oder Auditorien und werden nicht auf nationaler Ebene koordiniert. Dies begrenzt die tatsächliche Entwicklung der 3R sowie deren Auswirkungen. Die Aufgaben eines nationalen Kompetenzzentrums liegen in der Förderung des Austauschs, der Koordination und der *best practices* aller Institutionen. Damit sich dies verwirklicht, muss man alle unter einem Dach vereinen. Wir haben daher eine **Vereinigung von Partnern** angedacht, die sich für die 3R interessieren und auf diesem Gebiet aktiv sind: elf Hochschulen, der STS<sup>3</sup>, der Bund in Gestalt des BLV und die Industrie via Interpharma. Diese Partner und Mitglieder der Vereinigung tragen finanziell oder mit anderen Ressourcen zur Verwirklichung des Zentrums bei. Für operative Zwecke wählt die Generalversammlung einen Strategischer Ausschuss (*Strategic Board*) und einen Geschäftsführenden Ausschuss (*Executive Board*). Der Strategische Ausschuss vereint als höchstes Organ die Vertreter jeder Mitgliedsinstitution und bestimmt die Strategie des Zentrums. Der Geschäftsführende Ausschuss hat die Aufgabe, die Stimme des Zentrums in den Hochschulen zu vertreten; er setzt sich aus den Koordinatoren der Hochschulen zusammen, die auf dem 3R-Gebiet aktiv sind. Ein Wissenschaftlicher Beirat (*Scientific Advisory Board*) und ein Stakeholder-Beirat (*Stakeholders Advisory Board*), die nicht Mitglieder der Vereinigung sind, vervollständigen die Organisation des Zentrums; der Wissenschaftliche Beirat wird insbesondere für die Auswertung der erhaltenen Anträge auf Fördermittel zuständig sein, und der Stakeholder-Beirat wird eine Stellungnahme zu der Strategie des Zentrums sowie dessen Entwicklung für eine grössere Schlagkraft der 3R abgeben. Die Koordination und die Verwaltung werden von einer an der Universität Bern angesiedelten Direktion übernommen.

Das 3RCC und seine Organe werden so geplant, dass die Tätigkeiten in Forschung, Bildung und Kommunikation effizient ausgeführt werden können. Die **Forschung** wird dank der Finanzierung von Projekten unterstützt, die von den Forschenden eingereicht werden oder die auf Ausschreibungen des Zentrums antworten. Hochqualitative, aber kleine Projekte können

<sup>1</sup> Staatssekretariat für Bildung, Forschung und Innovation

<sup>2</sup> Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen

<sup>3</sup> Schweizer Tierschutz STS



genauso gut unterstützt werden wie Projekte, die auf eine Verbreitung von bereits etablierten Technologien abzielen. Die Strategie im Bereich der **Ausbildung** wird vom *Executive Board* umgesetzt sowie von den Koordinatoren, welche sich um den Informationsfluss von und zu den Hochschulen kümmern; die Direktion ist für die nationale Koordination zuständig. Die Strategie im Bereich der **Kommunikation** wird hauptsächlich von der Direktion in Zusammenarbeit mit den Kommunikationsbüros der Hochschulen umgesetzt.

Mit der Gründung des 3RCC engagieren sich Schweizer Hochschulen, der Bund und die anderen Partner, die Würde der Tiere bei Tierversuchen stärker zu respektieren. Das 3RCC wird existierende Lücken schliessen können – und das auf nationaler Ebene: die Tiere werden besser geschützt, die Forschung wird stärker und die Ausbildung effizienter sein, innovative Technologien werden einfacher entwickelt und die Gesellschaft besser informiert werden.

<b>Das 3RCC im Überblick</b>	
Struktur	
Mitglieder	Knoteninstitutionen (Hochschulen: EPFL, ETHZ, FHNW, ZHAW, Universitäten Basel, Bern, Fribourg, Genf, Lausanne, Zürich, USI), STS, BLV, Interpharma.
Strategic Board (Strategischer Ausschuss)	Legt die Strategie auf Grundlage der Inputs des Executive Boards und des Stakeholders Advisory Boards fest. Er ernennt die Mitglieder des Scientific Board, des Stakeholders Advisory Board und des Executive Board. Er trifft Entscheidungen über Budget, Ausgaben und Finanzierung offener und gezielter Ausschreibungen.
Executive Board (Geschäftsführender Ausschuss)	Er setzt die Strategie um. Er setzt sich zusammen aus: Koordinatoren der Hochschulen, Vertretern des SAFN (Swiss Animal Facilities Network), Netzwerk der Tierschutzbeauftragten, Institut für Labortierkunde, „Réseau des animaleries lémaniques“. Er berücksichtigt die Expertenmeinungen des Wissenschaftlichen Beirats.
Stakeholders Advisory Board (Stakeholder-Beirat)	Er besteht aus Vertretern von Institutionen, die einen engen Bezug zu Tierversuchen haben, aber nicht Mitglied der Vereinigung sind (z.B. der Schweizerische Nationalfonds, die Akademien der Wissenschaften, die Kommission für Tierversuchsethik, Tierschutzverbände). Er berät den Strategischen Ausschuss.
Scientific Advisory Board (Wissenschaftlicher Beirat)	Er besteht aus 5 bis 7 international anerkannten 3R-Experten, davon mindestens zwei, die Erfahrungen als SNF- oder KTI-Experten haben. Er unterstützt den Geschäftsführenden Ausschuss mit seinem wissenschaftlichen Knowhow. Er ist zuständig für die Bewertung der im Rahmen der Ausschreibungen erhaltenen Vorschläge.
Direktion	Die Direktion ist an der Universität Bern angesiedelt und besteht aus: einem Direktor, einer Kommunikationsexperten, einem wissenschaftlichen und einem technischen Mitarbeitenden. Ihre Hauptaufgaben umfassen: Repräsentation, Kommunikation, Verwaltung der Ausschreibungen, Umsetzung der operativen Entscheide, Koordination, Gap-Analyse, Verbreitung, Budgetplanung.
Finanzierung	Bund über Art. 15 FIFG, BLV, STS, Interpharma, Hochschulen.
Tätigkeiten	
Forschung	Das 3RCC fördert die Forschung durch Ausschreibungen für Forschungsprojekte. Jedes Jahr werden eine offene und eine gezielte Ausschreibung organisiert, denen respektive 2/3 bzw. 1/3 des Forschungsbudgets zugesprochen werden.

Ausbildung	Das 3RCC schafft Synergien zwischen Schweizer Institutionen und entwickelt in enger Zusammenarbeit mit existierenden Akteuren neue Kompetenzen. Es wird insbesondere: das existierende Angebot katalogisieren, Lücken in der 3R-Ausbildung identifizieren, die Schaffung innovativer Lehrangebote koordinieren und Forschung in der 3R-Ausbildung unterstützen.
Kommunikation	Das 3RCC wird: Tools entwickeln (z.B. Kennzahlen), um den Fortschritt in der 3R-Ausbildung und –Forschung zu bewerten; Infoanlässe organisieren; einen regelmässigen Kontakt mit externen Stakeholdern halten; jedes Jahr einen Preis für die besten Leistungen bei der Anwendung von 3R verleihen.

