

# In-vitro-Methoden

*für eine Forschung ohne Tierversuche*



**Menschliche  
Haut statt  
Meerschweinchen:**

*An Hautzell-  
kulturen vom  
Menschen kann die  
Ätzwirkung  
chemischer Stoffe  
getestet werden.*



**Vereinigung ›Ärzte gegen Tierversuche‹ e.V.  
Im Interesse von Mensch und Tier**

# In-vitro-Methoden

*für eine Forschung ohne Tierversuche*

## Impressum

### Herausgeber

*Vereinigung*

*›Ärzte gegen*

*Tierversuche‹ e.V.*

### Geschäftsstelle

*Nußzeil 50*

*60 433 Frankfurt/Main*

*Tel: 069 - 51 94 11*

*Fax: 069 - 51 95 07*

*eMail:*

*info@aerzte-gegen-*

*tierversuche.de*

*Internet:*

*www.aerzte-gegen-*

*tierversuche.de*

### Text & Redaktion

*Dr. Corina Gericke*

*(VisdP.)*

### Gestaltung

*iD-Design*

*Michael Ponn*

*Bremen*

### Spenden-/

### Beitragskonto

*Sparda-Bank*

*BLZ: 500 905 00*

*Konto: 951 731*

*Die Vereinigung*

*›Ärzte gegen*

*Tierversuche‹ e.V. ist*

*als gemeinnützig*

*und besonders*

*förderungswürdig*

*anerkannt.*

*Spenden und*

*Mitgliedsbeiträge*

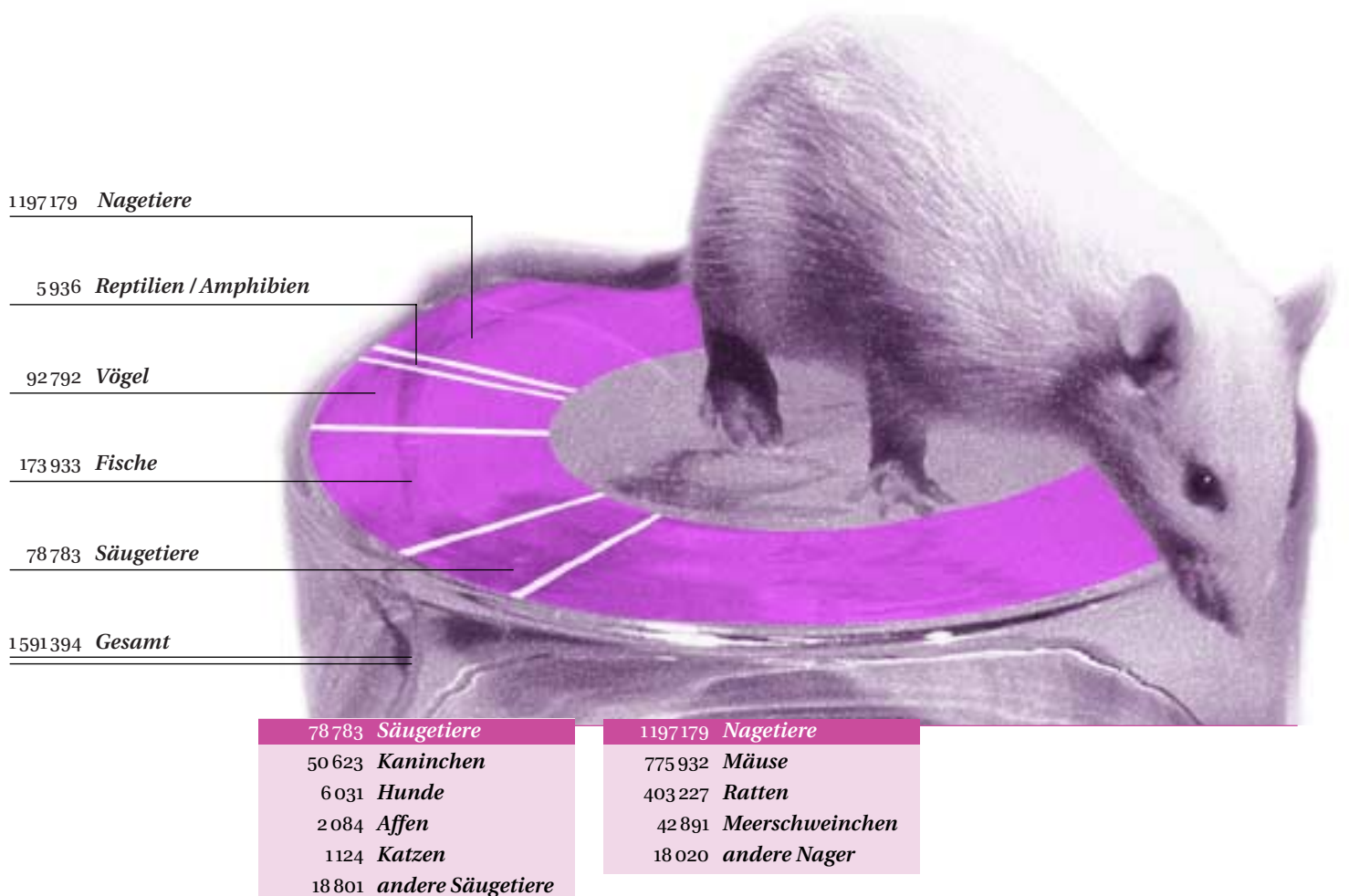
*sind steuer-*

*lich absetzbar.*



# In-vitro-Methoden – für eine Forschung ohne Tierversuche

*Die erfolgreiche Entwicklung neuer wissenschaftlicher Methoden hat in den letzten Jahren bewirkt, dass eine erhebliche Zahl von Tierversuchen durch In-vitro-Systeme, d.h. durch Systeme, welche im Reagenzglas ablaufen und entsprechend ohne lebende Tiere auskommen, ersetzt wurden. Aber noch immer werden in den Laboratorien von Industrie, Hochschulen und Behörden Millionen von Tieren unter qualvollen Bedingungen verbraucht. Nur systematische Aufklärung über die Möglichkeiten moderner In-vitro-Verfahren und massiver öffentlicher Druck auf Politiker und Wissenschaftler, dem Tierelend in den Laboratorien ein Ende zu setzen, wird zu einer Änderung der Situation führen.*



Im Jahr 1999 wurden in Deutschland knapp 1,6 Millionen Tiere in Tierversuchen getötet. Während die Anzahl der in Versuchen getöteten Tiere zunächst bis auf einen Tiefpunkt von 1,5 Millionen sank, steigt sie seit 1997 wieder an.<sup>1</sup> Diese jährlich durch das Bundeslandwirtschaftsministerium veröffentlichte Zahl beinhaltet jedoch nicht die Tiere, die für die Herstellung von Impfstoffen und Seren, für die Entnahme von Zellen oder Organen oder für die Aus-, Fort- und Weiterbildung verwendet werden. Weiterhin nicht in der Statistik enthalten sind wirbellose Tiere, wie Insekten, Schnecken, Krebse oder Würmer sowie Tiere, die schon bei Zucht, Transport und Haltung sterben oder getötet werden. Man kann also davon ausgehen, dass die tatsächliche Anzahl der zu Versuchszwecken getöteten Tiere erheblich höher liegt, als die offizielle Statistik angibt. Seit Anfang 2000 werden aufgrund der novellierten Versuchstiermeldeverordnung einige der genannten Bereiche mitgezählt. Erste Ergebnisse dieser neuen Statistik sind ab Herbst 2001 zu erwarten. Hinter den nüchternen Fakten verbirgt sich unermessliches Leid für die betroffenen Tiere. Jeder einzelne Tierversuch bedeutet für das jeweilige Tier einen qualvollen Weg von der Züchtungsmaschinerie mit ihren unnatürlichen Haltungsbedingungen, über den oftmals äußerst leidvollen Versuch bis hin zum Tod.

Tierversuche werden heute von weiten Teilen der Bevölkerung abgelehnt oder zumindest kritisiert. Sie sind nicht nur aus ethischen Gründen, sondern auch wegen ihrer Unzuverlässigkeit und Ungenauigkeit sowie der mangelnden Übertragbarkeit auf den Menschen in Frage zu stellen. Zunehmend werden anstelle von Tieren sogenannte ›In-vitro-Verfahren‹ eingesetzt. In vitro bedeutet

Versuch	Tierzahlen erfasst:	
	bis 1999	ab 01.01.2000
Tierversuch nach §7 Tierschutzgesetz		
• Grundlagenforschung		
• Prüfung von Arzneimitteln		
• Erforschung von Diagnostik und Therapie	✓	✓
Gesetzlich vorgeschriebene Versuche	✓	✓
Zulassungsverfahren, Chargenprüfung	✓	✓
Tötung zu wissenschaftlichen Zwecken	x	✓
Entnahme von Organen	x	✓
Herstellung, Gewinnung, Aufbewahrung von Stoffen, Produkten und Organismen (z.B.: Antikörper, Immunsereen, Aufbewahrung von Parasiten)	x	✓
Versuche zur Aus-, Fort- und Weiterbildung	x	✓
Tötung zur Aus-, Fort- und Weiterbildung	x	x
Versuche mit gentechnisch veränderten Tieren	✓	✓
Erstellung und Etablierung von gentechnisch veränderten Zuchtlinien	x	x
Zucht, Vorratshaltung	x	x
Wirbellose	x	x

›im Reagenzglas‹ und steht im Gegensatz zu den ›in vivo‹, also ›im lebenden Organismus‹, stattfindenden Versuchen. Der Begriff ›in vitro‹ deutet darauf hin, dass für Forschung dieser Art keine lebenden Tiere eingesetzt werden. Meist bezieht sich der Ausdruck auf Zell-, Gewebe- und Organkulturen – also auf schmerzfreie Materie, für die aber nicht selten tote Tiere oder Tierteile verwendet werden. Andere Systeme, wie Computermodelle und audiovisuelle Methoden fallen gewöhnlich nicht darunter, sollen an dieser Stelle aber mit aufgeführt werden.

Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts wurden Zellen in vitro gezüchtet. Bei diesen ersten einfachen Zellkulturverfahren war jedoch nicht der Tierschutzgedanke die Motivation, sondern der Wunsch, auf diese Weise Organe für die Transplantation züchten zu können. Das Resultat war denn auch nicht eine Verminderung der verwendeten Tiere, sondern es folgten exzessive Tierversuche. In den 40er und 50er Jahren, mit der Erfindung der sich unbegrenzt vermehrenden Zellkultur, träumten die Wissenschaftler davon, Patienten krankes Gewebe zu entnehmen und nach ›Heilung in vitro‹, wieder in den Menschen zurückzuführen. Endlose Tierversuche waren die Folge. Erst als sich in den siebziger Jahren Proteste gegen Tierversuche mehrten und der Druck durch die Öffentlichkeit immer stärker wurde, besann man sich darauf, In-vitro-Methoden auch für den Ersatz von Tierversuchen zu entwickeln. Es kam zu einer rasanten Entwicklung der tierversuchsfreien Verfahren. Mittlerweile hat sich daraus ein eigenständiger Forschungsweig gebildet, dessen gesamter Umfang schon heute nicht mehr zu überschauen ist.

*Seit dem 1. Januar 2000 werden auch Tierversuche aus einigen Bereichen gezählt, die bislang nicht statistisch erfasst wurden. Erste Ergebnisse dieser neuen Statistik sind im Herbst 2001 zu erwarten.*

#### In vitro

*(lat.: ›im Reagenzglas‹): alle Test-Systeme mit schmerzfreier Materie in Form von Zellen, Geweben, Organpräparaten, Mikroorganismen usw.*

#### In vivo

*(lat.: ›im Lebenden‹): Versuche, die im lebenden Organismus stattfinden.*

# Welche In-vitro-Methoden gibt es?

## ● Zellkulturen

Man unterscheidet primäre und permanente Zellkulturen. *Primäre Zellen* werden direkt aus dem Organismus gewonnen. Für die Gewinnung von Tierzellen werden die Tiere meist getötet. Um Kulturen menschlicher Zellen, z.B. von Leber, Haut, Knorpel oder Knochenmark, anzulegen, kann »Abfallmaterial«, das bei Operationen anfällt, verwendet werden. Auch die Blutgefäßinnenwand von Nabelschnüren eignet sich zur Kultivierung. Die Zellen behalten außerhalb ihres Organismus ihre natürliche Funktion bei, allerdings auch ihren natürlichen Teilungszyklus, d.h. sie sterben nach einer gewissen Zeit ab. Ihre Kultivierung ist also nur zeitlich begrenzt möglich.

*Permanente Zellkulturen* können sich unaufhörlich teilen und krebsartig wachsen. Sie sind praktisch unbegrenzt lebensfähig. Allerdings geht diese Fähigkeit mit dem Verlust ihrer natürlichen Funktion einher. Eine der bekanntesten permanenten Zelllinien ist HeLa. Diese Kultur des Gebärmutterhalskrebses einer amerikanischen Patientin stammt aus dem Jahr 1952. Mittlerweile gibt es zahllose Zelllinien für die verschiedensten Fragestellungen.

**Zellen statt Tiere:**  
*Eine zellhaltige Flüssigkeit wird in eine Kulturflasche gefüllt.*

In Zellkulturbanken, wie der »Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen« oder der »American Type Culture Collection«, werden Zigtausende verschiedener primärer und permanenter Linien aufbewahrt und können von Forschern bestellt werden.

Zellen leben im Organismus nicht isoliert, sondern im Verband und Austausch mit Zellen derselben oder anderer Funktion. Mit sogenannten *Co-Kulturen* oder *organtypischen Kulturmodellen* lassen sich selbst komplexe Strukturen des menschlichen Körpers im Reagenzglas »nachbauen«. Diese Kultivierungsansätze sind noch relativ neu, haben aber in den letzten Jahren einen enormen Aufschwung erfahren. So ist es gelungen die menschliche Haut mit ihren diversen Schichten verschiedener Zellen darzustellen. Sogar dreidimensionale Herz-, Leber- und Knorpelgewebe oder Blutgefäße können heute dank modernster Techniken im Labor nachgebildet werden. Beispielsweise wachsen die verschiedenen Zelltypen der Leber in einem Geflecht aus winzigen Hohlfasern und können so untereinander in natürlicher Weise kommunizieren. Die Hohlfasern werden mit Nährmedium durchströmt und dienen der Ernährung der Zellen. Mehrere Hohlfasersysteme können mit unterschiedlichen Zelllinien besetzt und mit Silikonschläuchen sogar zu einem dem Körper ähnlichen Kreislauf verbunden werden.<sup>2</sup>

Zur *Kultivierung und Ernährung von Zellen*, Organen oder Geweben sind spezielle Kulturmedien nötig. Oftmals beinhalten diese sogenanntes fetales Kälberserum. In den



Quelle: T. Lindl

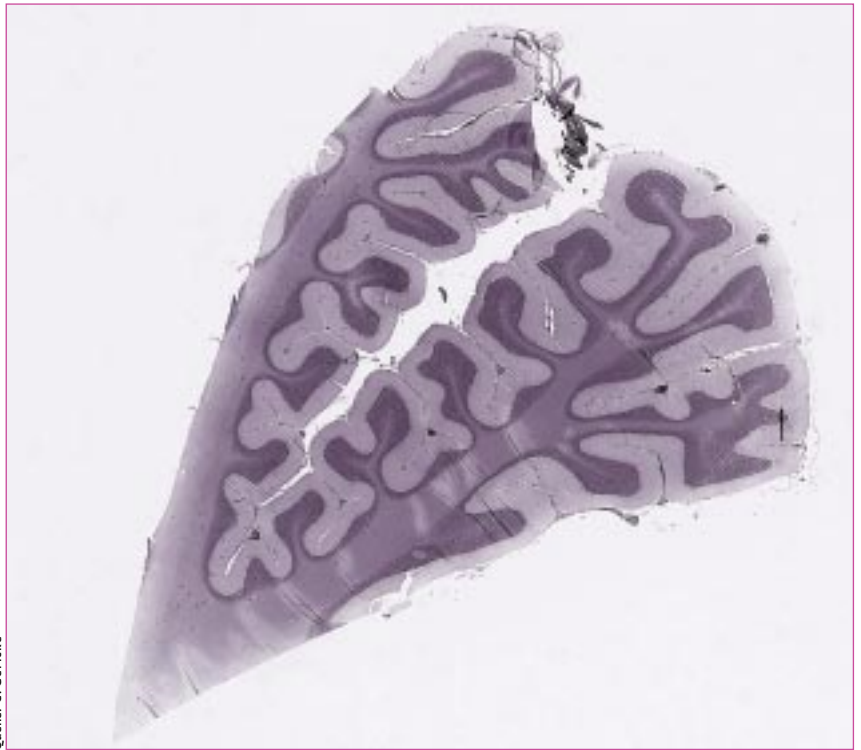
USA, Neuseeland und Australien ist es üblich, riesige Rinderherden geschlossen zum Schlachten zu bringen. Auch Kühe in verschiedenen Stadien der Trächtigkeit sind darunter. Ihre Gebärmutter wird mitsamt dem Fetus herausgeschnitten. Dem ungeborenen Kalb wird dann eine dicke Nadel ins Herz gestoßen, um das Blut abzusaugen. Dieser schmerzhafteste Vorgang geschieht ohne Betäubung. Das Blut wird zu Kulturmedien verarbeitet. In manchen Ländern, wie Polen und Ungarn, werden ungeborene Kälber extra für die Produktion von fetalem Kälberserum gezüchtet. Der weltweite Jahresbedarf liegt bei etwa 500 000 Litern – dafür müssen mehr als 1 000 000 ungeborene Kälber sterben.<sup>3</sup> Auch andere Tiererteile, wie Kollagen aus Rattenschwänzen, werden für manche Kulturen benötigt. Mittlerweile gibt es synthetisch hergestellte Kulturmedien, die ohne Bestandteile vom Tier auskommen.

### ● Isolierte Organe

Für die Entnahme von Organen werden die Tiere getötet. Die Organe werden außerhalb des Organismus mit bestimmten Lösungen durchströmt und erhalten so ihre Funktion noch über einen gewissen Zeitraum bei. Diese Eigenschaft ermöglicht für viele pharmakologisch wirksame Substanzen eine Wirkungscharakterisierung vorzunehmen.

### ● Gewebeschnitte

Eine Variante von isolierten Organen stellen Organ- oder Gewebeschnitte dar. Organe werden nach Tötung des Tieres in dünne Scheiben geschnitten. Auch menschliche Gewebeproben, die zum Beispiel bei Operationen anfallen, eignen sich dafür. An den Schnitten können Stoffwechselleistungen und elektrische Phänomene studiert werden. Insbesondere bei Untersuchungen am Zentralnervensystem spielen Hirnschnitte eine wichtige Rolle.



Quelle: C. Gericke

### ● Niedere Organismen

Die DNA (Erbsubstanz) von niederen Organismen wie Bakterien und Pilzen ist der von höheren Lebewesen grundsätzlich ähnlich. Dieser Sachverhalt erlaubt Studien zur erbgutschädigenden Wirkung sowie genetische Grundlagenforschung an Bakterien und anderen Mikroorganismen. Der *Ames-Test* (s. u.) beispielsweise wird bereits als Routinebestandteil bei Giftigkeitsprüfungen von Chemikalien und Arzneimitteln eingesetzt. Auch *Hefezellen* eignen sich zur Testung der erbgutschädigenden Wirkung, insbesondere in Langzeitstudien.

*Pollen* sind kleine Körnchen der Samenpflanzen, aus denen die männlichen Geschlechtskerne hervorgehen. Dieser Vorgang wird bei Zugabe giftiger Substanzen gehemmt. Mit Hilfe von automatisierten Verfahren wird die Länge der Kerne ausgemessen und somit der Grad der Giftigkeit eines Stoffes bestimmt.

### Gewebeschnitte statt Tiere:

*Hauchdünne Scheiben menschlichen Gehirngewebes kommen in der neurologischen Forschung zum Einsatz.*

## ● Computermodelle

Mit Hilfe von Computermodellen lassen sich Körperfunktionen als Ganzes mit all ihren Regulationsmechanismen erfassen. Insbesondere die Pharmakokinetik (Lehre von der Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung von Arzneimitteln im Organismus) folgt generellen Prinzipien strenger naturwissenschaftlicher Gesetze. Seit Anfang der achtziger Jahre werden ›Computergestützte Methoden zur Wirkstoffentwicklung‹ (*Computer-Assisted Drug Development, CADD*) in der pharmazeutischen Industrie im sogenannten Screening (Auswahlverfahren) eingesetzt. Treibende Kraft ist dabei weniger der Tierschutzgedanke, als die zeitsparende Identifizierung neuer pharmakologischer Substanzen. Trotzdem ersparen diese Systeme unzähligen Tieren einen qualvollen Tod im Labor. Beim Screening mit Computermodellen können potentiell unwirksame oder toxische Stoffe schon auf einer frühen Stufe der Entwicklung ausgesondert werden. Solche Pharmaka kommen so erst gar nicht in den Tierversuch.

*Computertomographen* und andere moderne bildgebende Verfahren ermöglichen detaillierte Einblicke in den menschlichen Körper. So lässt sich Forschung am Menschen für den Menschen betreiben, ohne den Umweg über das Tier gehen zu müssen.

Im Bereich der studentischen Ausbildung schließlich können *Computersimulationsprogramme* die natürlichen Lebensvorgänge des Körpers veranschaulichen und die benötigten Froschversuche überflüssig machen.

## ● Analytische Methoden

Früher wurden zur Diagnose von Infektionskrankheiten und für die quantitative und qualitative Analyse von körpereigenen Substanzen, wie zum Beispiel Insulin oder anderen Hormonen, zahllose Tierversuche durchgeführt. In den sechziger und siebziger Jahren entwickelte man Analyseverfahren, die sehr viel präziser waren und zudem – als Nebeneffekt – auf Tierversuche verzichteten.

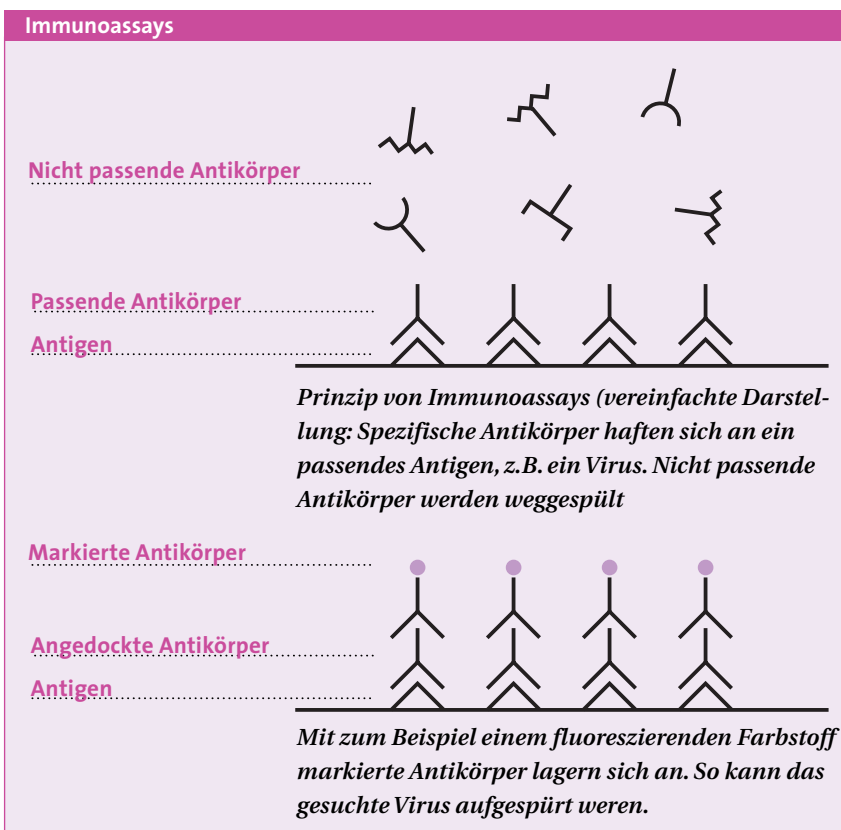
Bei der *Hochdruckflüssigkeitschromatographie* werden die zu untersuchenden Substanzgemische in eine mit Kieselgelkugeln bestückte Stahlsäule gespritzt. Je nach den unterschiedlichen chemischen Eigenschaften der Substanzen haften diese mehr oder weniger stark an den Kugeln und werden zu unterschiedlichen Zeitpunkten aus der Säule herausgespült. Mit empfindlichen Detektoren wird gemessen, wann und in welcher Menge eine Substanz die Säule verlässt.

Das Prinzip der *Radioimmunoassays (RIA)*, *Enzymimmunoassays (ELISA)* und *Immunfluoreszenztests (IFT)* beruht auf der Reaktion eines Antigens (normalerweise ein körperfremder Stoff) mit einem Antikörper, den der lebende Organismus zur Abwehr von Fremdstoffen (z.B. krankmachenden Viren) bilden kann. Bei den Analyseverfahren werden die Antikörper *in vitro* markiert und mit dem zu untersuchenden Antigen, z.B. Mikroorganismen, Hormonen usw., zusammengebracht. Durch Andocken des markierten Antikörpers wird nun auch das Antigen markiert und kann so bestimmt werden. Die Produktion der Antikörper geschieht allerdings vorwiegend in Tieren (siehe ›Diagnostik‹).

Die *Polymerasekettenreaktion (PCR)* ist eine Vervielfältigungstechnik für DNA-Stücke. Liegt ein DNA-Stück in einer geringen, nicht nachweisbaren Menge vor, kann es mit der PCR beliebig vermehrt werden, damit es analysierbar wird. Mit dieser Technik lassen sich Zellen, wie z.B. krankmachende Bakterien, in winzigsten Mengen nachweisen.

## ● Audiovisuelle Methoden

Videofilme eignen sich für den Anschauungsunterricht von Medizin-, Tiermedizin- und Biologiestudenten.



# Wo werden In-vitro-Methoden eingesetzt?

## ● Toxikologie (Giftigkeitsprüfungen)

Alle Stoffe, die in irgendeiner Form mit dem Menschen und/oder der Umwelt in Berührung kommen, werden auf verschiedene Arten auf ihre Giftigkeit getestet. Für Stoffe wie Arzneimittel, Lebensmittel- und Bedarfsgegenstände, Pflanzenschutzmittel und Chemikalien aller Art soll dabei eine Risikoabschätzung für den Menschen vorgenommen werden. Zahlreiche toxikologische Tierversuche sind in nationalen und internationalen Prüfrichtlinien vorgeschrieben:

- ☞ akute orale Toxizität (akute, orale Giftigkeit)
- ☞ Schleimhautverträglichkeit
- ☞ Hautverträglichkeit
- ☞ Phototoxizität (Schädigung der Haut nach Einwirkung von Licht)
- ☞ Reproduktionstoxizität (schädigende Wirkung auf die Frucht und die Nachkommen)
- ☞ Mutagenität/Kanzerogenität (ergutverändernde und krebserregende Eigenschaften)

Diese Tests gehen mit dem ›Verbrauch‹ einer großen Tieranzahl und erheblichen Leiden für die Tiere einher. Außerdem ist ihre Aussagekraft selbst in Fachkreisen äußerst umstritten. Beispielsweise wurde in einer Vergleichsstudie in 24 Laboratorien die Reproduzierbarkeit der Schleimhautverträglichkeit verschiedener Stoffe überprüft. Jeder dieser Stoffe wurde dabei von nicht reizend bis stark augenreizend eingestuft.<sup>4</sup> Wegen der fraglichen Aussagekraft, aber auch der unermüdlichen Kritik der Öffentlichkeit sind gerade im Bereich der Toxikologie zahlreiche In-vitro-Systeme entwickelt worden. Bedingt durch den internationalen Handel und unzählige Rechtsvorschriften, ist es aber auch gerade in diesem Bereich besonders schwierig, die neuen Verfahren zu etablieren (siehe dazu ›Warum werden Tierversuche immer noch gemacht?‹).

## Akute, orale Toxizität

Bei dem sogenannten LD<sub>50</sub>-Test wird eine Substanz in verschiedenen Dosen, meist an Ratten oder Mäusen, aber auch Hunden oder Affen per Magensonde verabreicht. Je nach Menge des verabreichten Giftes winden sich die Tiere stunden- oder gar tagelang in Krämpfen, sie leiden an Durchfall, Fieber, Schüttelfrost oder Lähmungen. Die Tiergruppe mit der höchsten Dosierung stirbt zuerst, während die Tiere, die eine niedrigere Dosis erhalten haben, länger überleben. Es wird nun diejenige Menge einer Substanz ermittelt, bei der genau die Hälfte der Tiere stirbt. (LD<sub>50</sub> = tödliche Dosis bei 50% der Tiere). Es werden 4 bis 5 Dosierungen an je 10 Tieren getestet, d. h. pro Substanz sterben 40 bis 50 Tiere einen qualvollen Tod. Dieser Test ist nicht nur äußerst grausam, sondern auch völlig unbrauchbar und gewährt längst nicht die nötige Sicherheit für den Verbraucher. Individuelle Unterschiede hinsichtlich der Empfindlichkeit und Konstitution der einzelnen Tiere sowie Alter, Geschlecht, Haltungsbedingungen, Ernährung, Zuchtlinie usw. werden bei dieser Art der Risikoprüfung außer Acht gelassen.

Im Jahr 1995 wurde der sogenannte approximative LD<sub>50</sub>-Test in die deutschen Arzneimittelprüfrichtlinien aufgenommen. Er beruht auf dem gleichen Prinzip, benötigt aber ›nur‹ etwa 20 bis 40 Tiere, da nicht die exakte, sondern nur die ungefähre Dosis ermittelt wird, bei der die Hälfte der Tiere stirbt.

Der LD<sub>50</sub>-Test wird von zahlreichen Rechtsvorschriften verlangt, so auch seit 1987 von den Richtlinien der weltweiten Organisation für Wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD), der praktisch alle Industrienationen angehören. In den 90er Jahren wurden 3 validierte Alternativverfahren von der OECD anerkannt und die Richtlinien entsprechend geändert. Zwei der Methoden wurden zudem von der EU anerkannt. Dennoch wird der klassische LD<sub>50</sub> Test immer noch – auch in Deutschland – routinemäßig durchgeführt. Grund ist der globale Handel. Für Produkte, die für den Weltmarkt bestimmt sind, werden alle Tierversuche gemacht, die irgendwo auf der Welt verlangt werden.<sup>5</sup>

Bei den drei genannten Alternativen handelt es sich ebenfalls um Tierversuche, allerdings werden weniger Tiere vergiftet oder das Leid der Tiere wird vermindert. Selbstverständlich sind, vom Tierschutzstandpunkt aus betrachtet, weder der klassische LD<sub>50</sub> noch die alternativen Testverfahren akzeptabel. Eine grausame und falsche Methode wird nicht dadurch besser, dass weniger Tiere eingesetzt werden. Doch zeigt dieses, hier sehr ausführlich behandelte Beispiel, die Crux bei der Loslösung von jahrzehntelang etablierten Tierversuchsmethoden. Nicht einmal geringfügige Verbesserungen lassen sich ohne weiteres einführen.

**Acute Toxic Class Method:** Die Giftklasse wird in einem schrittweisen Verfahren ermittelt. Die Testsubstanz wird zunächst in einer festgelegten Dosis an 3 Tiere verabreicht. Je nachdem wie viele Tiere sterben, wird in einem nächsten Schritt eine höhere oder niedrigere Dosis gewählt. Insgesamt werden zwei bis vier Schritte, also 6 bis 12 Tiere benötigt.

**Up and Down Procedure:** Auch hier wird die Giftklasse schrittweise ermittelt. Es wird immer nur ein Tier zur selben Zeit vergiftet. Je nach Reaktion des Tieres, erhält das nächste Tier eine höhere oder niedrigere Dosierung des Teststoffes. Für die Klassifizierung einer Substanz werden 6 bis 10 Tiere verwendet.

**Fixed Dose Procedure:** Je 10 Tieren pro Dosierung wird die Testsubstanz in den Magen gepumpt, allerdings nur bis zu einer festgelegten Höchstdosis von 2000 mg/kg Körpergewicht. Treten schon bei niedrigeren Dosierungen Vergiftungserscheinungen auf, wird nicht höher dosiert, sondern der Test abgebrochen. Auf diese Weise werden den Tieren die qualvollen Vergiftungen von hohen Dosen erspart. Es werden 10 bis 40 Tiere eingesetzt.

## Andere Ansätze zur Ermittlung der akuten Toxizität

**Rindersamen-Test:** Die zellschädigende Wirkung von Giften kann an Rindersamen getestet werden, indem nach Zugabe der Substanz, Beweglichkeit, Sauerstoffverbrauch und Energiestatus bestimmt werden. Der Test ist schnell, billig, empfindlich und reproduzierbar. Er hat allerdings nur eine begrenzte Aussagekraft und sollte deshalb vorwiegend in Kombination mit anderen In-vitro-Systemen eingesetzt werden.

**Säuger-Zellkulturen:** Mit Hilfe von menschlichen oder anderen Säuger-Zellkulturen lässt sich die Giftigkeit von Pharmaka, kosmetischen und anderen chemischen Produkten untersuchen. Die Zellen reagieren sehr empfindlich und sterben bei Zugabe von giftigen Stoffen ab. Die Substanzmenge, bei der die Hälfte der Zellen stirbt, wird als IC<sub>50</sub> (mittlere inhibitorische Konzentration) angegeben. Auf diese Weise lassen sich verlässliche Daten für die Verbrauchersicherheit an schmerzfreier Materie gewinnen.

**Hefe-Test:** Das Zellwachstum von Bier- oder Bäckerhefe wird durch Zugabe giftiger Substanzen gehemmt. Nach Auszählung der Hefezellen wird der IC<sub>50</sub> errechnet. Dieser Test ist einfach und bequem durchführbar, extrem kostengünstig, ausgezeichnet reproduzierbar und zeigt eine gute Korrelation mit bekannten LD<sub>50</sub> Werten.

## Schleimhautverträglichkeit

Im Rahmen des Arbeits- und Verbraucherschutzes werden Industriechemikalien, Haushalts- und Kosmetikprodukte Tests zur Augenreizung unterzogen. Der bereits 1944 beschriebene *Draize-Test* am Kaninchenauge entwickelte sich dabei zur internationalen Standardmethode und wird sowohl von der OECD als auch der EU routinemäßig für die Zulassung neuer Produkte verlangt. Die Testsubstanz wird dabei Kaninchen in ein Auge geträufelt. Anschließend werden die Schäden beobachtet: je nach Art und Dosierung des Stoffes kann es zu schmerzhaften Entzündungen und schweren Verätzungen des Auges kommen. Der Draize-Test geriet nicht nur wegen seiner Grausamkeit ins Kreuzfeuer der Kritik, sondern auch wegen seiner mangelnden Übertragbarkeit auf den Menschen und schlechten Reproduzierbarkeit. Die Beurteilung der Augenschäden ist von der Subjektivität des Ableasers abhängig, so unterliegen die Ergebnisse selbst innerhalb eines Labors oft gravierenden Schwankungen. Zahlreiche In-vitro-Methoden wurden entwickelt und zum Teil auch schon validiert. Bislang wurde jedoch keine von internationalen Behörden als Ersatz für den Draize-Test akzeptiert.

**Leuchtbakterientest:** Die Fähigkeit bestimmter Bakterien zu leuchten, lässt Rückschlüsse auf ihren Stoffwechselzustand zu. Bei Zugabe von reizenden oder ätzenden

Substanzen wird der Stoffwechsel geschädigt und die Leuchtkraft somit vermindert. Die Menge der Lichtemission der Bakterien ist also ein Maß für die Reizwirkung eines Teststoffes. Diese Methode wird bereits im Bereich der Überprüfung der Aquatoxizität (Wassergiftigkeit) eingesetzt.

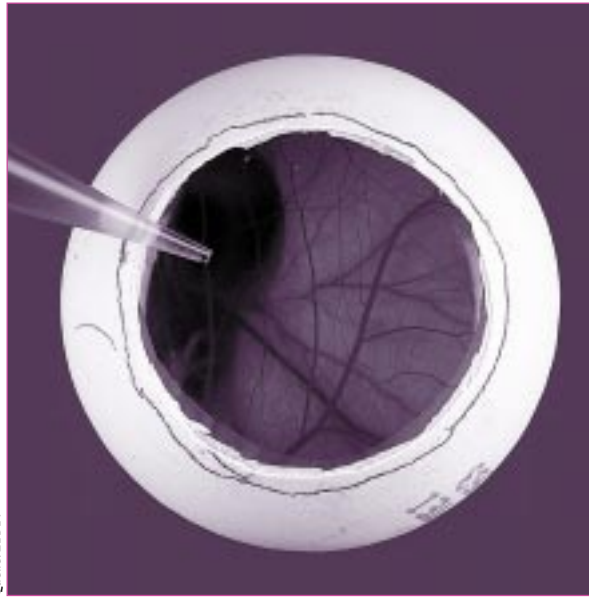
☞ **Roter-Blutkörperchen-Test:** Die in Waschmitteln und anderen Haushaltsprodukten enthaltenen Tenside schädigen die Membran von roten Blutkörperchen. Bei starker Schädigung zerplatzen die Blutkörperchen.

☞ **HET-CAM-Test:** Als Testorgan wird die direkt unter der Schale eines bebrüteten Hühnereis liegende Haut, die Venen und Arterien, aber keine Nerven enthält, verwendet. Die zu testende Substanz wird auf die Haut geträufelt und die Reaktion beobachtet. Der HET-CAM-Test wurde validiert und zusammen mit dem Neutralrot-Aufnahmetest von den deutschen Behörden sowie der EU als Vorstufe für den Draize-Test anerkannt. Erweist sich ein Stoff bei der Hühnereimethode als stark reizend, braucht der Draize-Test nicht durchgeführt zu werden. Alle Stoffe, die im HET-CAM-/Neutralrot-Test keine oder nur schwache Reaktion zeigen, müssen anschließend am Kaninchenauge geprüft werden.

☞ **Neutralrot-Aufnahme-Test (NRU-Test):** Lebende, voll funktionstüchtige Zellen einer permanenten Mäuseembryo-Zelllinie sind in der Lage den Farbstoff Neutralrot aufzunehmen. Werden sie durch Zugabe von irritierenden Stoffen geschädigt, kann der Farbstoff nicht in die Zelle eindringen. Die Anzahl der angefärbten Zellen gilt als Maß für die reizenden Eigenschaften einer Testsubstanz.

☞ **Pollen-Wachstumstest (PGT):** Pollen von Tabakpflanzen können zur Bestimmung der Giftigkeit wasserlöslicher Stoffe, wie zum Beispiel Umweltgiften, herangezogen werden. Bei Zugabe einer giftigen Substanz wird die Bildung der sogenannten männlichen Geschlechtskerne gehemmt. Die Länge der Kerne wird ausgemessen und somit der Grad der Giftigkeit eines Stoffes bestimmt.

☞ **Organkulturmethoden:** An isolierte Kaninchen-, Hühner- und Rinderaugen lassen sich die augenreizenden Eigenschaften von Chemikalien überprüfen. Die Kaninchen werden zur Entnahme der Augen getötet, die Hühner- und Rinderaugen stammen vom Schlachthof.



Quelle: ZEBET



### Eier statt Kaninchen:

Beim HET-CAM-Test wird die Aderhaut von bebrüteten Hühnereiern als Testorgan verwendet.

**Bild (oben rechts):** Aufsägen des Hühnereis.

**Bild (unten rechts):** Auftragen der Testsubstanz auf die unbehandelte Aderhaut.

**Große Abbildung:** Durch Testsubstanz geschädigte Aderhaut.

## Draize-Test

Ähnlich wie beim LD<sub>50</sub>-Test hat sich auch bei der Überprüfung der Schleimhautverträglichkeit über Jahrzehnte hinweg eine Methode festgesetzt, die extrem schmerzhaft für die betroffenen Tiere und darüber hinaus völlig unzuverlässig und ungeeignet für die Verbrauchersicherheit ist. Obwohl zahlreiche Methoden an schmerzfreier Materie existieren, wird weiterhin an der etablierten Methode festgehalten. Bei den Bemühungen, einen Ersatz für den Kaninchenaugentest zu finden hat sich seine schlechte Reproduzierbarkeit als sehr hinderlich für die Validierung von In-vitro-Methoden erwiesen. Wegen seiner Grausamkeit und mangelnden Aussagekraft muß der Draize-Test schnellstens abgeschafft werden. Hier zeigt sich jedoch die Unsinnigkeit der behördlichen Forderung nach Anerkennung nur validierter Methoden. Ein Testsystem, das selbst völlig unzuverlässig und schlecht reproduzierbar ist, muss als Maßstab für neue Methoden erhalten. Wirklich aussagekräftige In-vitro-Systeme haben so kaum eine Chance jemals behördlich anerkannt zu werden.

### Hautverträglichkeitsprüfung

Zur Bestimmung der Ätzwirkung auf der Haut werden Substanzen auf ihre irritierende (reversible Entzündung erzeugende) oder korrosive (irreversible Gewebsnekrose auslösende) sowie hautdurchdringende Wirkung untersucht. Das Testmittel wird Kaninchen oder Meerschweinchen auf die geschorene Haut aufgetragen und die Reaktion beobachtet. Zahlreiche In-vitro-Systeme wurden entwickelt. Zwei Tests (TER, EPISKIN®) wurden 1998 in Europa validiert, ein weiterer in den USA (CORROSITEX®).

👉 **Menschliche Haut:** Die menschliche Haut von Leichen oder aus Operationen wird in vitro aufgespannt. Als Parameter für eine eventuelle Schädigung wird die Änderung des elektrischen Hautwiderstandes herangezogen.

👉 **Menschliche Hautkulturen:** Sogenannte künstliche Haut besteht aus Co-Kulturen verschiedener menschlicher Hautzellen und wird als EPISKIN® oder CORROSITEX® kommerziell angeboten. Sie zeichnet sich durch hohe Reproduzierbarkeit aus. Die Ätzwirkung auf der Haut wird durch die Messung des elektrischen Widerstandes bestimmt.

👉 **TER:** Ähnlich wie bei EPISKIN® wird der elektrische Widerstand der Haut gemessen. Allerdings wird für TER Rattenhaut verwendet.

### Phototoxizität

Bestimmte Stoffe, die auf die Haut aufgetragen werden oder sich in ihr anreichern, können nach UV-Bestrahlung Reaktionen in der Haut auslösen. Cremes, Lotionen und andere Körperpflegemittel werden auf die geschorene Rückenhaut von Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten oder Mäusen aufgetragen. Dann werden die Tiere in enge Röhren gesteckt, damit sie sich nicht mehr bewegen kön-

nen, und mit UV-Licht bestrahlt. Dieser Test ist durch besonders schlechte Übertragbarkeit auf den Menschen gekennzeichnet. Eine Arbeitsgruppe der OECD stellte 1991/92 fest, dass Ergebnisse aus den Tierversuchen nur zu 40 % mit den vom Menschen her bekannten Daten übereinstimmen.<sup>6</sup>

👉 **Neutralrot-Aufnahme-Test:** Die unter ›Draize-Test‹ beschriebene In-vitro-Methode eignet sich auch für Studien zur Phototoxizität. Sie beruht auf dem Prinzip, dass Zellen einer bestimmten permanenten Zelllinie, nach Zugabe einer schädigenden Substanz und UV-Licht Bestrahlung, nicht mehr in der Lage sind, einen roten Farbstoff aufzunehmen. Die Resultate aus diesem Test stimmen sehr gut mit den am Menschen gewonnenen Daten überein. Die Methode wurde 1998 in die OECD-Richtlinien aufgenommen. Dennoch wird der Tierversuch in vielen Ländern selbst der EU, z.B. in Frankreich, noch durchgeführt.

### Reproduktionstoxizität/Embryotoxizität (embryoschädigende Eigenschaften), Teratogenität (Missbildungen hervorrufende Eigenschaften)

Zahlreiche internationale Richtlinien fordern für die Zulassung chemischer Stoffe die Prüfung auf ihre potentiell schädigende Wirkung für die Leibesfrucht und die Nachkommen. Dabei werden verschiedene Aspekte berücksichtigt: Einfluss auf die Fruchtbarkeit, Schädigung des Embryos und der Mutter während der Schwangerschaft und mögliche Folgeschäden nach der Geburt. Die Tests erfolgen routinemäßig an Tieren, meist Ratten und Mäusen, indem ihnen die Testsubstanz vor oder nach der Zeugung sowie während der Trächtigkeit verabreicht wird. Diese Form der Giftigkeitsprüfung zeigt eine besonders schlechte Übertragbarkeit auf die Situation beim Menschen. Nur etwa 1 Prozent der Substanzen, die bei Versuchstieren embryoschädigende Wirkung zeigten, rufen auch beim Menschen nachweislich eine Schädigung der Frucht hervor.<sup>7</sup> Umgekehrt waren extrem embryotoxisch wirkende Substanzen, wie das Schlafmittel Thalidomid (Contergan®), im Routine-Tierversuch völlig unauffällig.

👉 **Zahlreiche In-vitro-Methoden wurden entwickelt, von denen allerdings viele mit dem Tod von Tieren einhergehen. Von Seiten des Tierschutzes sind solche Ansätze natürlich nicht zu akzeptieren. Um die Bandbreite der möglichen In-vitro-Systeme aufzuzeigen, sollen hier dennoch einige von ihnen genannt werden. Keine In-vitro-Methode wurde bislang von internationalen Gremien anerkannt.**

👉 **Embryo-Stammzell-Test:** Dieser Testansatz mit permanenten Mäuse-Zelllinien basiert auf der Tatsache, dass embryonale Stammzellen (Zellen in einer sehr frühen Stufe der Entwicklung) sich unter bestimmten Kulturbedin-

**Menschliche Haut statt Meerschweinchen: An Hautzellkulturen vom Menschen kann die Ätzwirkung chemischer Stoffe getestet werden.**



Quelle: ZEBET

gungen in verschiedene Zelltypen, z.B. Herzmuskelzellen, differenzieren. Embryoschädigende und missbildende Substanzen hemmen diese Differenzierung. Nach einer zehntägigen Kultivierungszeit mit der Testsubstanz wird untersucht, ob sich Herzmuskelzellen gebildet haben. Bei Validierungsstudien erwies sich der Test als 100% korrekt bei sehr stark embryotoxischen Stoffen.

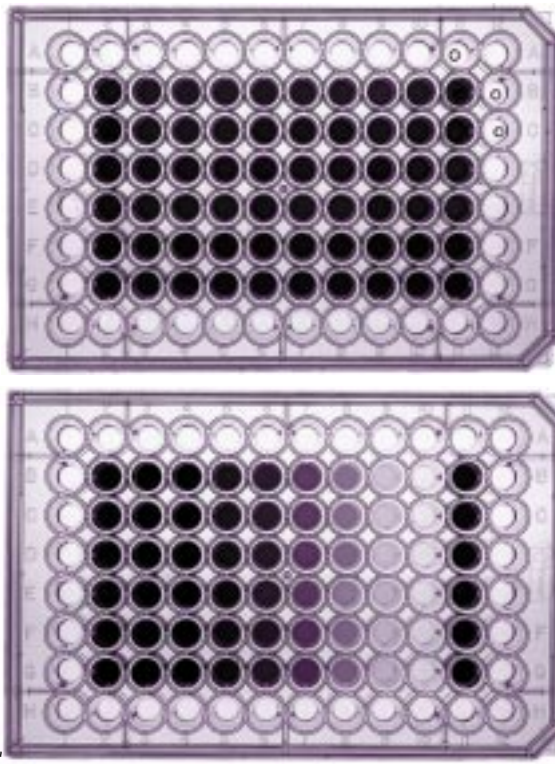
☞ **Limb Bud Micromass-Test:** In einer noch undifferenzierten, frühen Entwicklungsstufe des Embryos werden einzelne Zellen aus den Bereichen, die später einmal zu den Gliedmaßen werden, entnommen. Werden diese Zellen in vitro kultiviert, formen sie einen Zellhaufen aus Knorpelzellen. Gibt man giftige Chemikalien hinzu, wird diese Knorpelbildung unterbrochen. Embryo und Mutter müssen für diesen Test sterben. Mit den Zellen eines einzigen Embryos können sehr viele Substanzen getestet werden.

☞ **Hühnerembryotoxizitätstest (CHEST):** Ein bis vier Tage bebrüteten Hühnereiern wird der zu testende Stoff in den Dottersack gespritzt. Einige Tage später wird der Embryo auf Wachstumsverzögerung und Missbildungen untersucht.

☞ **Froschei-Teratogenitätstest (FETAX):** Zwei bis drei Tage nach Befruchtung beginnt im Ei des Krallenfrosches die Differenzierung in einzelne Organe. Wird es in diesem sehr empfindlichen Stadium einer Testsubstanz ausgesetzt, können verschiedene Parameter wie Embryosterblichkeit, Missbildungen und Wachstumsverzögerung untersucht werden. In einem amerikanischen Validierungsprogramm erwies sich der Test als wiederholbar und zuverlässig. Nachteil ist, dass nur wasserlösliche Substanzen geprüft werden können.

☞ **Embryokultur:** Am 9. oder 10. Tag der Trächtigkeit werden Ratten-, Mäuse- oder Kaninchenmütter getötet, um die Embryonen zu entnehmen. An ihnen lassen sich Embryotoxizitäts- und Teratogenitätstests in vitro durchführen. Für die Klassifizierung einer Substanz werden 100 Embryonen und 10–12 Mütter getötet.

☞ **Hydra-Test:** Der 1 cm große Süßwasserpolymp Hydra ist ein einfaches wirbelloses Hohltier. Es ist zu einer ungeheuren Regeneration befähigt. Wird eine Hydra in ihre einzelnen Zellen zerlegt, kann innerhalb von 6 Tagen aus jeder einzelnen Zelle eine neue Hydra erwachsen. Giftige Substanzen hemmen diese Neubildungsfähigkeit. Dieser Test eignet sich vor allem für umwelttoxikologische Untersuchungen, z. B. von Abwässern.



Quelle: ZEBET

**Genotoxizität/Mutagenität, (erbgutverändernde Eigenschaften)**

In Untersuchungen zur Genotoxizität werden Substanzen identifiziert, welche die Erbsubstanz (DNA) schädigen. Solche Veränderungen der Erbsubstanz bezeichnet man als Mutationen, die schädigende Substanz als mutagen. Tiere, meist Nager, werden mit der Testsubstanz gefüttert und später getötet, um ihre Zellen (z.B. des Knochenmarkes) auf DNA-Veränderungen zu untersuchen. Da aber die DNA in allen Zellen aller Lebewesen prinzipiell gleich ist, können durch Chemikalien ausgelöste Erbgutveränderungen auch in Kulturen niederer und höherer Organismen entdeckt werden. In-vitro-Methoden, wie der Ames-Test, sind inzwischen Routinebestandteil beim Drug-Screening, d. h. potentiell mutagene Stoffe werden vorzeitig ausgesondert und kommen nicht in den Tierversuch.

☞ **Ames-Test:** Wenn Bakterien wie Salmonella typhimurium auf Nährböden ohne eine bestimmte Aminosäure angezüchtet werden, mutieren sie zu einer Abart, die ohne diese Aminosäure auskommt. Gibt man nun eine erbgutschädigende (mutagene) Substanz hinzu, wird in dem Bakterium das Bedürfnis nach der Aminosäure wiederhergestellt. Mit dem nach seinem Entdecker benannten, 1972 beschriebenen Ames-Test können mögliche mutagene Eigenschaften von Chemikalien schnell und billig identifiziert werden.

**Zellen statt Meerschweinchen:** Beim Neutralrot-Aufnahme-Test werden in die Vertiefungen einer Kunststoffplatte Zellen sowie die Testsubstanz, hier das phototoxische Antibiotikum Ketoprofen, gefüllt. Die obere und die untere Platte wurden mit je 8 verschiedenen Konzentrationen von Ketoprofen behandelt und die untere Platte zusätzlich mit UV-Licht bestrahlt. In jeder senkrechten Reihe befindet sich die Testchemikalie in gleicher Konzentration. Von links nach rechts (Spalte 3 bis 10) nimmt die Dosis der Substanz zu. In Spalte 2 und 11 befindet sich jeweils eine unbehandelte Leerkontrolle. Dann wird der Farbstoff Neutralrot hinzugegeben. In den dunklen Vertiefungen befinden sich lebende Zellen, sie haben den Farbstoff aufgenommen. Bei den hohen Konzentrationen der bestrahlten Platte sind die Vertiefungen hell, d. h. die Zellen konnten den Farbstoff nicht aufnehmen, da sie abgestorben sind.

☞ **Zellkulturen:** Erbgutveränderungen lassen sich in permanenten Zellkulturen von Säugetieren, z.B. mit Mäusetumorzellen oder Eierstockszellen des Chinesischen Hamsters, überprüfen.

### **Kanzerogenität (krebserregende Eigenschaften)**

Die Prüfung auf Tumorbildung wird an Ratten und Mäusen durchgeführt und dauert zwei bis zweieinhalb Jahre. Um die krebserzeugenden Effekte nachzuweisen, werden die Testsubstanzen den Tieren während des größten Teils ihrer Lebenszeit verabreicht. Die Organe und Gewebe der gestorbenen bzw. die am Ende der Studie getöteten Tiere werden unter dem Mikroskop auf abnorme Veränderungen überprüft. Die Aussagekraft der Tierversuche für die Risikoabschätzung beim Menschen ist äußerst gering. Dennoch wird auf sie nicht verzichtet. Tierversuchsfreie Systeme sind bisher weder validiert noch anerkannt.

☞ **Prüfung der Genotoxizität:** Es besteht ein prinzipieller Zusammenhang zwischen kanzerogenen und mutagenen Substanzen. Viele krebserzeugende Stoffe sind gleichzeitig auch erbgutschädigend. Ein Teil von ihnen kann mit den In-vitro-Methoden zur Prüfung der Genotoxizität erkannt werden.

☞ **Transformationstest:** In einer unbehandelten Zellkultur wachsen die Zellen in einer geordneten Art und bilden in einer Kulturschale eine flache Schicht. Fügt man krebserzeugende Substanzen hinzu, verändert sich das geordnete Wachstum der Zellen, sie überwuchern sich kreuz und quer. Dieses Phänomen wird als Transformation bezeichnet. Für diesen Test werden Primärkulturen aus Hamsterembryonen oder permanente Mäusezelllinien verwendet.

## **Toxikologische Daten aus menschlichen Vergiftungsfällen**

Im Jahr 1994 wurde der Gesamtbestand aller Chemikalien auf 12 Millionen geschätzt.<sup>8</sup> Jedes Jahr kommen Hunderttausende neue hinzu. Seit 1982 müssen alle neuen Stoffe in zahllosen, gesetzlich vorgeschriebenen Tierversuchen getestet werden. Trotzdem – oder besser gesagt gerade aus diesem Grund – weist das Wissen über die gesundheitlichen Risiken für den Menschen erhebliche Defizite auf. Trotz einer unübersehbaren Fülle von tiertoxikologischen Daten ist es auch dem erfahrenen Toxikologen nicht möglich, Erkenntnisse aus Tierversuchen plausibel auf den Menschen zu übertragen, da z.B.:

- ☞ die LD<sub>50</sub>-Werte oft stark artenspezifisch sind und meist über Zehnerpotenzen streuen,
  - ☞ erste auftretende, evtl. giftspezifische Symptome am Tier nicht registriert,
  - ☞ ausschließlich finale, unspezifische Symptome dokumentiert,
  - ☞ Tiere im Allgemeinen nicht behandelt,
  - ☞ und mögliche Spätschäden nicht erfasst werden.<sup>8</sup>
- Nur Dokumentation und Analyse von »natürlichen« Vergiftungsfällen beim Menschen lassen eine realistische Risikoabschätzung zu. In den 10 deutschen Giftinformations- und Behandlungszentren, die größtenteils Universitätskliniken oder Städtischen Krankenhäusern angeschlossen sind, werden Daten aus menschlichen Vergiftungsfällen gesammelt und ausgewertet. Die Erkenntnisse, die hier gewonnen werden, sind im Gegensatz zu Tierversuchsdaten für den Menschen relevant. So werden beispielsweise auch Symptome, wie Kopfschmerzen, Schwindel oder Konzentrationschwäche, einbezogen, Symptome, die grundsätzlich nicht im Tierversuch erfasst werden können. Auch chronische Vergiftungsfälle mit geringen Dosen, bei denen oft sogar mehrere Stoffe gleichzeitig beteiligt sind, werden hier dokumentiert. Aufgrund der gesammelten und aufbereiteten Daten sowie Literaturlauswertungen können die Zentren z. B. einem behandelnden Arzt sinnvolle Therapieempfehlungen geben. Auch zur Prävention können die Daten eingesetzt werden. Diese Art der Erkenntnisgewinnung wird jedoch bislang nur unzureichend unterstützt. Anstatt Unsummen für LD<sub>50</sub> und andere toxikologische Tierstudien zu verschwenden, sollte für eine tatsächliche gesundheitliche Risikoeinschätzung die Auswertung von Menschendaten gefördert werden.

## ● Diagnostik

### Mikrobiologische Diagnostik

Um eine entsprechende Therapie einleiten zu können, ist es wichtig herauszufinden, ob ein Patient (Mensch oder Tier) an einer bestimmten bakteriellen, viralen oder parasitären Erkrankung leidet. Zur Abklärung eines Infektionsverdachts werden Proben des Patienten, z.B. Speichel, Blut, Harn, Gewebe usw. entnommen und an ein Labor geschickt, wo entsprechende Untersuchungen vorgenommen werden. In früheren Zeiten bedeutete dies fast immer Tierversuche. Nach Injektion des Untersuchungsmaterials in ein Versuchstier zeigten sich im positiven Fall, oft unter entsetzlichen Leiden des Tieres, typische Symptome oder Veränderungen der Organe. Im negativen Fall, d. h. wenn der Patient die fragliche Krankheit nicht hatte, blieben die Versuchstiere symptomlos. Heute gibt es zahlreiche In-vitro-Methoden, dennoch werden für die Diagnostik immer noch Tiere verwendet. Es gibt – bis auf wenige Ausnahmen – keine nationalen oder internationalen Richtlinien, welche die Untersuchungsmethoden vorschreiben, lediglich Empfehlungen von z. B. wissenschaftlichen Arbeitskreisen dienen als Hinweise. Letztendlich bleibt die Wahl der Methode jedem Laborleiter selbst überlassen. Die Anzahl der Diagnostik-Tierversuche wird in der vom Bundeslandwirtschaftsministerium jährlich herausgegebenen Statistik nicht gesondert aufgeführt, so dass über ihren tatsächlichen Umfang nur spekuliert werden kann. Eine Umfrage bei 26 Veterinäruntersuchungsämtern ergab einerseits, dass die verwendete Tierzahl stark rückläufig ist, andererseits aber, dass von einigen Untersuchungsämtern in Teilbereichen immer noch Tierversuche durchgeführt werden, für die es längst wissenschaftlich anerkannte In-vitro-Methoden gibt.<sup>9</sup>

#### ☞ Einige Beispiele:

☞ **Tollwut:** Im »Mäuseinokulationstest« wird Mäusen das zu untersuchende Material in das Gehirn injiziert, sie sterben unter schrecklichen Qualen. Der Tollwutnachweis mit einer Mäusezelllinie und mit einem Immunfluoreszenztest haben sich heute als Methode der Wahl etabliert.

☞ **Papageienkrankheit:** Für den Nachweis des Erregers der Psittakose (Papageienkrankheit) war der Mäuseversuch gesetzlich vorgeschrieben. Die Kot- oder Organprobe wurde Mäusen in den Bauchraum gespritzt. Nach einer Woche wurden sie getötet, um Teile von Leber und Milz in weitere Mäuse zu injizieren. Nach einer weiteren Mäusepassage konnten typische Veränderungen von Leber und Milz im Mikroskop beobachtet werden. Heute stehen mehrere tierversuchsfreie Nachweisverfahren, wie permanente Zellkulturen, ELISA oder PCR zur Verfügung.

☞ **Tuberkulose:** Seit über hundert Jahren werden Meerschweinchen für die Tuberkulosedagnostik eingesetzt. Ihnen wird das Untersuchungsmaterial, z. B. Sputum, in die Flanke injiziert. Nach 6–8 Wochen werden die Tiere getötet und auf spezifische Organveränderungen untersucht. Moderne Kultivierungstechniken auf speziellen Nährböden ermöglichen heute die Anzüchtung der Tuberkuloseerreger. Nach einer DIN-Vorschrift ist der Routinetierversuch als entbehrlich anzusehen. In den angelsächsischen Ländern ist er gar verboten. Auch dieser Tierversuch wird in deutschen Labors immer noch durchgeführt.

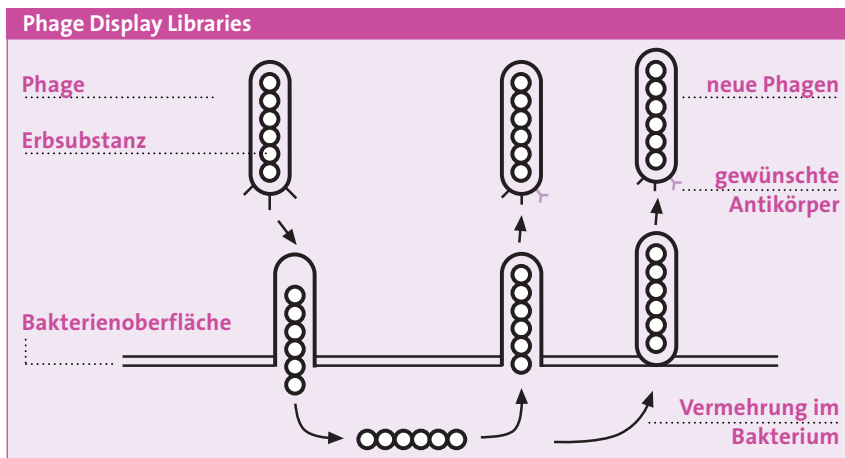
### Diagnostik in anderen Bereichen

Noch vor wenigen Jahrzehnten wurden im Bereich der *Diagnostik verschiedener menschlicher Erkrankungen* exzessive Tierversuche durchgeführt. Wollte man beispielsweise herausfinden, ob ein Mensch zuckerkrank ist, wurde das Blut des Patienten in umfangreichen Tierversuchen auf das Vorhandensein von Insulin getestet. Ebenso wurden früher für die Erkennung von *Vitaminmangelkrankungen* langwierige Tierversuche durchgeführt. Die Tests waren zeitraubend, unzuverlässig und mit einer hohen Fehlerquote belastet. Heute gibt es moderne Methoden, wie HPLC, RIA, ELISA und IFT, mit deren Hilfe menschliche Erkrankungen schnell und sicher diagnostiziert werden können.

Im Jahr 1930 entdeckte man, dass Hormone im Urin schwangerer Frauen nach Injektion bei Krallenfröschen binnen weniger Stunden eine Eiablage auslösen. Der Bedarf von Krallenfröschen für die *Schwangerschaftsfeststellung* war enorm und brachte die Tierart an den Rand der Ausrottung. Später wurden die Frösche in den Labors gezüchtet, um die große Nachfrage zu befriedigen. Bei einem anderen diagnostischen Tierversuch wurde der Urin schwangerer Frauen jungen Mäusen injiziert, bei denen es zu einer überstürzten Reifung der Eierstöcke kam. Heute ist die Bestimmung von Schwangerschaftshormonen mit ELISA und anderen Antigen-Antikörper-Tests kein Problem mehr.

### Produktion von Antikörpern

Bestimmte weiße Blutkörperchen eines gesunden Organismus bilden körpereigene Abwehrstoffe (Antikörper) gegen eindringende Fremdstoffe (Antigene) wie beispielsweise Krankheitserreger. Im Körper heften sich die Antikörper an die Fremdstoffe an und markieren diese, damit



Ein Phage schleust seine Erbsubstanz mit der genetischen Information für einen bestimmten Antikörper in ein Bakterium ein. Das Bakterium bildet Phagen, an deren Oberfläche sich die gewünschten Antikörper befinden. (vereinfachte Darstellung)

das Abwehrsystem in Aktion treten kann. Für eine Vielzahl von In-vitro-Methoden (z.B.: ELISA, RIA, IFT), andere mikrobiologische und diagnostische Techniken und in der Grundlagenforschung werden Antikörper benötigt. In der Krebsforschung dienen Antikörper dem Erkennen von Tumorzellen. Man unterscheidet *polyklonale* und *monoklonale* Antikörper.

Für die Produktion *polyklonaler Antikörper* wird Kaninchen, Pferden, Schafen, Ziegen und anderen Tieren ein Antigen injiziert. Ihre Körper bilden nun Antikörper gegen das als fremd erkannte Antigen, die dann aus dem Blut isoliert werden. Viele der größeren Tiere werden oft jahrelang zur Antikörperproduktion eingesetzt. Sie leiden durch die ständigen Blutabnahmen an schmerzhaften Verdickungen der Venen. Die Antikörperproduktion, die zum Teil in industriellen Maßstäben praktiziert wird, zählt nach dem Tierschutzgesetz nicht als ›Tierversuch‹ und taucht deshalb in keiner Statistik auf. Man kann davon ausgehen, dass ihre Anzahl beträchtlich ist.<sup>10</sup> Die aus den Tieren gewonnenen Antiseren enthalten ein Gemisch aus verschiedenen Antikörpern. Monoklonale Antiseren dagegen enthalten nur eine Sorte, nämlich *monoklonale Antikörper*. Durch die Verschmelzung von unsterblichen Krebszellen und weißen Blutkörperchen entstehen sogenannte Hybridome. Diese werden zu einem Haufen gleicher Zellen, einem Klon, vermehrt. Die Antikörper, die die Zellen des Klons fabrizieren, sind alle exakt gleich – eben monoklonal. Die benötigten weißen Blutkörperchen werden aus zuvor mit einem Antigen immunisierten Mäusen gewonnen. Nach der Verschmelzung in vitro erfolgt die Vermehrung der Klone in der ›Aszites-Maus‹. Injiziert man Mäusen die Hybridome, vermehren sich diese tumorartig in der Bauchhöhle der Tiere. Nach einigen Tagen wird die Flüssigkeit, die sich im Bauch der Mäuse gebildet hat, abgezapft, um die begehrten monoklonalen Antikörper zu gewinnen.<sup>11</sup> Für die Mäuse ist die Prozedur mit ungeheuren Schmerzen verbunden. Sie verenden schließlich jämmerlich oder werden getötet. Die Anzahl der Mäuse taucht in der Tierversuchstatistik nicht auf. Nach einer

Hochrechnung aus dem Jahr 1988 starben in Deutschland jährlich etwa 22500 Aszites-Mäuse einen schrecklichen Tod.<sup>12</sup> Dank hochwertiger In-vitro-Systeme, die in den 80er und 90er Jahren entwickelt wurden, ist heute die Produktion in der Aszites-Maus in Deutschland sowie in den Niederlanden und der Schweiz, bis auf wenige Ausnahmen, verboten.<sup>13</sup> Trotz einer Empfehlung von ECVAM, nach der die Produktion monoklonaler Antikörper in der Maus nicht mehr gerechtfertigt ist, beharren einige europäische Länder wie Italien und Frankreich noch immer auf der brutalen Methode.

Bei den folgenden drei erst genannten Kulturverfahren wird der erste Schritt, d.h. die Gewinnung der weißen Blutzellen in der Maus, beibehalten. Die mit so viel Leid verbundene tumorartige Produktion der monoklonalen Antikörper wird in die Kulturflasche verlagert.

☞ **Roller-Kulturen und Spinner-Kulturen:** Je nach Menge der benötigten Antikörper werden die Hybridomzellen zusammen mit einer Nährflüssigkeit in kleine 2-Liter-Flaschen oder 200-Liter-Tanks gefüllt. Roller-Flaschen werden gedreht und Spinner-Flaschen gerührt, um die Zellen in Bewegung zu halten. Nach einigen Tagen können die Antikörper geerntet werden.

☞ **Membran- oder Matrix-Kultursysteme, ›Glasmaus‹, MiniPERM:** Die Hybridomzellen werden in Schläuche gespritzt, um die eine Nährflüssigkeit schwappet. Während die Schlauchwand Nährstoffe eindringen lässt, können von den Zellen gebildete größere Antikörper die Membran nicht passieren. Es kommt zu einer Anreicherung von Antikörpern in den Schläuchen, sie müssen also nicht aus der Nährflüssigkeit isoliert werden. Vorgefertigte Einwegflaschen eignen sich vor allem für die Produktion kleinerer Mengen.

☞ **Hohlfaser-Bioreaktoren, TECNOMOUSE:** Die Hybridome befinden sich in einem Gefäß, das mit Tausenden von winzigen Hohlfasern durchzogen ist. Die Zellen werden durch die Fasern mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgt. Eine TECNOMOUSE kann 2–3 Monate lang Antikörper produzieren, allerdings können nur kleinere und mittlere Mengen bis zu 10 Liter angesetzt werden.

☞ **Hühnereier:** Aus dem Eidotter von Hühnern, die mit einem Antigen immunisiert worden sind, lassen sich große Mengen von polyklonalen Antikörpern gewinnen. Den Hennen bleibt so das ständige Blutabnehmen erspart.

☞ **Phage Display Libraries:** Alle bisher genannten In-vitro-Systeme kommen nicht ganz ohne Tiere aus. Es gibt aber bereits Ansätze sowohl polyklonale als auch monoklonale Antikörper ganz ohne die Verwendung von Tieren herzustellen. Bakteriophagen (kurz: Phagen) sind Viren, die sich an Bakterien anheften und durch Einschleusen ihrer Erbsubstanz diese dazu bringen, neue Phagen zu fabrizieren. Wenn nun Phagen statt ihrer eigenen, ein Stück Erbsubstanz zur Herstellung eines bestimmten

Antikörper einschleusen, produziert das Bakterium neue Phagen, an deren Oberfläche sich die gewünschten Antikörper befinden. Die benötigten Phagen werden aus einer ›Sammlung‹ (Library) ausgesucht. Auf diese Weise können Antikörper praktisch für jedes beliebige Antigen hergestellt werden. Diese Technik ist noch relativ neu, wird aber die Zukunft der Antikörperproduktion revolutionieren.

## ● Impfstoffe

Einmal auf dem Markt, müssen Medikamente nicht mehr weiter getestet werden. Anders sieht es bei sogenannten immunologischen Arzneimitteln (IAM), wie Impfstoffen und Immunseren, aus. Aufgrund von natürlichen Schwankungen beim Herstellungsprozess, muß jede einzelne Charge erneut einer Prüfung unterzogen werden. Das Deutsche und Europäische Arzneimittelbuch sowie einige andere nationale und internationale Bestimmungen legen eine Reihe strenger Prüfkriterien für jede Charge fest. So sind Tierversuche für die Überprüfung der Reinheit, Unschädlichkeit und Wirksamkeit der Produkte nachzuweisen, bevor eine staatliche Kontrollbehörde die Abgabe an den Handel freigibt. Bei manchen IAM werden Tiere nicht nur zur Chargenprüfung, sondern auch zur Herstellung verwendet. Die meisten dieser Tierversuche sind äußerst schmerzhaft und zudem in keiner Statistik erfasst. Bei der Einführung von In-vitro-Methoden erweist sich der internationale Handel wieder einmal als besonders hinderlich. Zwar wurden im Deutschen Arzneimittelbuch bereits einige Verbesserungen im Sinne des Tierschutzes aufgenommen, jedoch führen die Firmen für die weltweite Vermarktung ihrer Produkte alle sonst wo verlangten Tierversuche durch. In diesem Bereich besteht noch eine Menge Handlungsbedarf, sowohl was die Entwicklung als auch die Anerkennung und Einführung tierversuchsfreier Methoden angeht. Einige Beispiele für Tests und mögliche In-vitro-Methoden:

### Herstellung immunologischer Arzneimittel

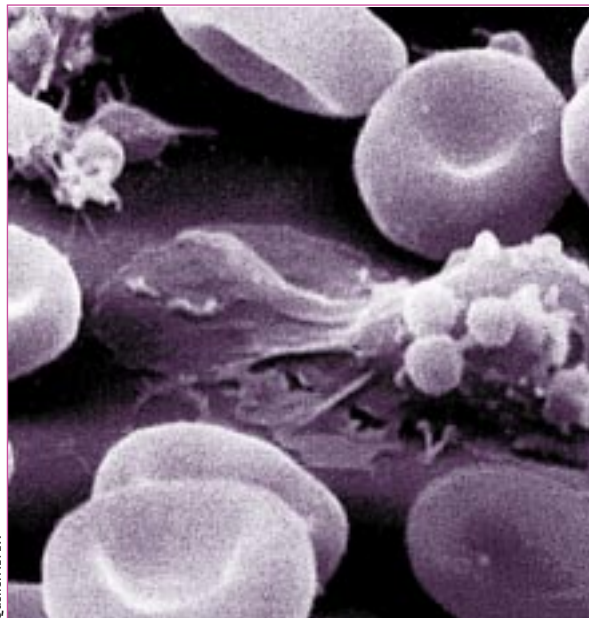
Zahlreiche Impfstoffe gegen Krankheiten wie Tollwut, Kinderlähmung, Staupe oder Schweinepest wurden früher generell im Tier hergestellt. Heute ist die Produktion von Impfstoffen größtenteils auf Zellkulturen, teils permanente, teils primäre, umgestellt. Für einige Impfstoffe werden auch bebrütete Hühnereier eingesetzt. Zur Herstellung von Immunseren, z.B. Tetanus-Immunseren oder Schlangengift-Immunseren, werden Pferde oder Ziegen mit dem jeweiligen Gift durch Injektion in die Blutbahn immunisiert. Ihre Körper bilden Antikörper gegen das Gift. Aus dem Blut der Tiere werden dann antikörperhaltige Immunseren hergestellt. Als Ersatz eignen sich die unter ›Produktion von Antikörpern‹ genannten Methoden.

### Reinheits- und Unschädlichkeitsprüfung

Zur Prüfung der *anormalen Toxizität* wird Meerschweinchen und Mäusen eine Probe der zur testenden Charge gespritzt. Sie werden 7 Tage lang beobachtet. Untersuchungen haben gezeigt, dass eindeutig mangelhafte Impfstoffchargen keine Reaktion bei den Tieren hervorrief.<sup>14</sup> Wegen seiner geringen Aussagekraft könnte der Test ersatzlos gestrichen werden.

Beim *Pyrogentest* werden Produkte darauf geprüft, ob sich fiebererzeugende Bakterienbestandteile darin befinden. Diese sogenannten Pyrogene rufen bei Kaninchen eine Erhöhung der Körpertemperatur hervor. Die Kaninchen erhalten die Testsubstanz injiziert, dann wird bei ihnen stundenlang Fieber gemessen. Die Tiere werden danach für weitere Tests verwendet. Nicht nur für Impfstoffe, sondern auch für sehr viele andere pharmazeutische Produkte, wie z.B. Infusionslösungen, ist diese Prüfung gesetzlich vorgeschrieben. Für einzelne Impfstoffe darf nach dem Arzneimittelbuch inzwischen auch der LAL-Test eingesetzt werden.

🐛 *Limulus-Amöbozyten-Lysat-Test (LAL)*: Eine Lösung aus blutkörperchenähnlichen Zellen des Pfeilschwanzkrebses reagiert sehr empfindlich auf fieberauslösende Stoffe – sie geliert. Die Körperflüssigkeit mit den Zellen wird den Krebsen abgezapft und dann als kommerzieller Fertigttest vertrieben.



**Menschenblut statt Kaninchen:**  
Beim Pyrocheck dient menschliches Blut dem Aufspüren von fieberauslösenden Verunreinigungen. Das von roten Blutkörperchen umgebene weiße Blutkörperchen (Bildmitte) schüttet den Fiebersignalstoff Interleukin-1 $\beta$  aus.



### Kunststoff statt Ratten:

An den auswechselbaren Organen dieser Kunststoffratte können mikrochirurgische Techniken geübt werden.

👉 **Pyrocheck:** Ganz ohne Tiere kommt dieser Fiebertest mit menschlichen weißen Blutkörperchen aus. Diese schütten den Botenstoff Interleukin-1 $\beta$  aus, wenn sie mit fieberauslösenden Bakterienbestandteilen in Berührung kommen. Die Menge des Interleukins-1 $\beta$  kann gemessen werden.

### Wirksamkeitsprüfung

Die Wirksamkeitsprüfung ist besonders schmerzhaft für die Tiere. Mäuse, Meerschweinchen oder Hamster werden mit dem Impfstoff einer Charge geimpft, ein Teil der Tiere bleibt als Kontrolle ungeimpft. Dann werden sie mit dem jeweiligen Krankheitserreger infiziert, um festzustellen, ob der Impfstoff typische Krankheitssymptome zu verhindern vermag. Allein die Injektion des Krankheitserregers, die häufig direkt in das Gehirn erfolgt, ist schon eine Tortur. Die mangelhaft oder ungeimpften Tiere erleiden zudem einen qualvollen Tod. Der Test wird wegen seiner Ungenauigkeit selbst in Fachkreisen kritisiert.<sup>14</sup> Die bisher zur Verfügung stehenden Alternativen sind aus tierschützerischer Sicht nicht akzeptabel, da sie immer noch auf Tierversuchen basieren. Aber nicht einmal diese Methoden, die mit einer geringeren Belastung der Tiere einhergehen, werden in den Rechtsvorschriften akzeptiert.

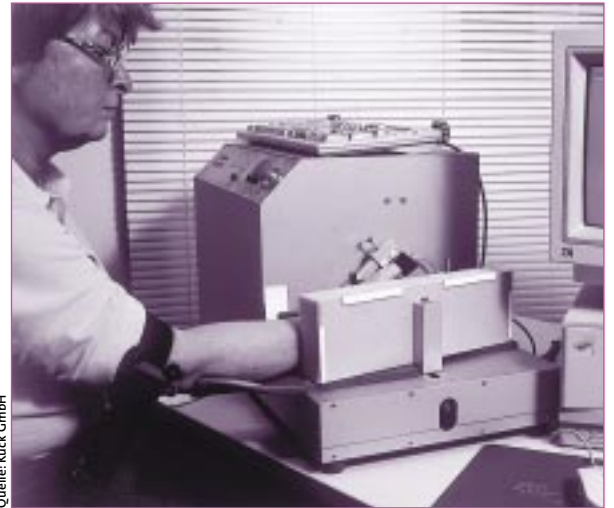
👉 **Serologische Antikörperbestimmung:** Tiere werden mit dem zu testenden Impfstoff immunisiert. Taugt der Impfstoff, bildet der Organismus Antikörper. Diese können nun im Blut der Tiere bestimmt werden. Auf diese Weise bleibt den Tieren die leidvolle Infektion erspart.

### ● Studium und Ausbildung

Studierende der Biologie, Human- und Tiermedizin müssen an vielen deutschen Hochschulen Tierversuche oder Versuche an getöteten Tieren durchführen. Im Praktikum zur Physiologie, der Lehre von den natürlichen Lebensvorgängen, steht der klassische Froschversuch immer

noch an erster Stelle. Seit seiner Erfindung im Jahre 1791 haben Generationen von Studierenden in aller Welt Millionen von Fröschen geköpft, um an ihren Muskeln und Nerven die Gesetzmäßigkeiten der Physiologie zu studieren. Auch Sektionen eigens zu diesem Zweck getöteter Insekten, Regenwürmer, Schnecken, Fische, Ratten und anderer Tiere stehen auf dem Studienprogramm. In diesen anatomischen Praktika sollen Aussehen und Lage der inneren Organe verschiedener Tierarten kennen gelernt werden. Nach dem Tierschutzgesetz sind Eingriffe zur Aus-, Fort- und Weiterbildung nur dann zulässig, wenn ihr Zweck nicht auf andere Weise erreicht werden kann. Unter Berufung auf die grundgesetzlich garantierte Lehrfreiheit bleibt es aber letztendlich jedem einzelnen Hochschullehrer überlassen, ob er »tierversuchsfreie« Lehrmethoden einsetzt oder nicht. Über die Anzahl der im Studium »verbrauchten« Tiere gibt es keine offiziellen Angaben. Nach einer Untersuchung aus dem Jahre 1995 landeten in Deutschland jedes Jahr rund 60 000 Tiere, davon 15 000 Wirbeltiere auf den Seziertischen der Studierenden<sup>15</sup>. Mindestens 500 »tierversuchsfreie« Lehrmethoden stehen heute zur Verfügung. Zahlreiche Universitäten setzen bereits auf diese Innovationen, während andere immer noch auf den archaischen Methoden beharren.

👉 **Videofilme:** Videoaufnahmen mit Großaufnahmen, Animationen und Grafiken können Sachverhalte sehr viel anschaulicher darstellen als die Versuche.



Quelle: Kuck GmbH

### Menschen statt Frösche:

Mit dem sogenannten Myographen lassen sich Nerven- und Muskelfunktionen im schmerzlosen Selbstversuch am eigenen Körper erfahren.

## In-vitro-Systeme mit menschlichen Zellen und Geweben

- ☞ **Herkunft:** Material aus klinisch notwendigen Operationen, Organspenden, Plazenten, Tumorzellen.
- ☞ **Vorteil:** Bei In-vitro-Systemen mit Tierzellen besteht für viele wissenschaftliche Fragestellungen das Problem der Übertragbarkeit von Resultaten auf die Verhältnisse beim Menschen. Deshalb sind Humanzellen das ideale Material zur Gewinnung von Erkenntnissen am Menschen.
- ☞ **Ethischer Aspekt:** Bei Verwendung von Humanmaterial muss kein Tier leiden oder sterben.
- ☞ **Problem:** Organisatorischer Aufwand ist beträchtlich, da das Material umgehend aus dem Operationssaal in das In-vitro-Labor gebracht werden muss. Erfordert hohe Koordination und optimale Zusammenarbeit zwischen Kliniken und Labor. Viele Publikationen mit humanen Zellen zeigen aber, dass sich diese Probleme überwinden lassen und zu sehr wichtigen Erkenntnissen führen.

☞ **Computersimulationen:** Mit hochinteraktiven Programmen lassen sich die klassischen Froschversuche sowie zahlreiche andere Experimente und sogar Sektionen virtuell am Bildschirm nachvollziehen.

☞ **Schmerzlose Selbstversuche:** Die Physiologie kann mit harmlosen Selbstversuchen am eigenen Körper erfahren werden. Mit myographischen Verfahren lassen sich beispielsweise, anstelle eines Froschmuskels, Nerven- und Muskelströme am Daumen eines Studenten bestimmen.

☞ **Modelle:** Plastikmodelle von Organen und Tieren beschränken sich auf das Wesentliche. Operationsmodelle eignen sich zur Übung chirurgischer Fingerfertigkeiten. Auch physiologische Themenbereiche, wie die Herz-Kreislauf-Physiologie, lassen sich mit Modellen anschaulich darstellen.

☞ **Plastinationen:** Bei diesem Verfahren werden tote Tiere oder Organe in einen plastikartigen, praktisch unbegrenzt haltbaren Zustand überführt und können so Jahr für Jahr verwendet werden.

☞ **Natürlich gestorbene oder aus medizinischer Indikation eingeschlaferte Tiere:** Die Anatomie von Tieren kann nur an Tieren erlernt werden. Jedoch ist es absolut nicht notwendig hierfür extra Tiere zu töten. Aus medizinischen Gründen eingeschlaferte oder tot aufgefundene Tiere können zu diesem Zweck verwendet werden.

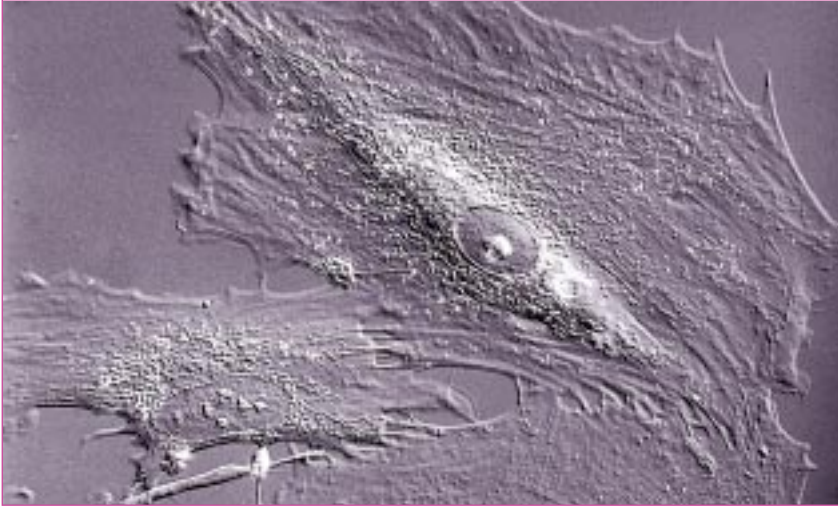
## ● Grundlagenforschung

Rund 30 Prozent der in den offiziellen Statistiken erfassten Tiere werden im Bereich der Grundlagenforschung getötet. Dazu gehören alle Experimente und Studien, mit denen das allgemeine Wissen der Medizin erweitert werden soll. Im Rahmen der Grundlagenforschung sollen auch Ursachen und Entstehung menschlicher Erkrankungen sowie mögliche Therapieansätze erforscht werden. Da Versuchstiere meist natürlicherweise nicht an den zu untersuchenden menschlichen Krankheiten leiden, bedient man sich sogenannter ›Tiermodelle‹. Der Begriff ›Tiermodell‹ bedeutet, dass ein Tier chirurgisch oder toxisch so geschädigt wird, dass es die Symptome der menschlichen Erkrankung zeigt. Um beispielsweise epileptische Anfälle auszulösen, werden Ratten oder Mäusen giftige Substanzen injiziert oder sie werden mit Elektroschocks traktiert. Im Bereich der Schlaganfall-Forschung werden bei Ratten oder Mäusen Blutgefäße im Gehirn vorübergehend abgebunden und anschließend die neurologischen Schäden bzw. die regenerierenden Einflüsse von chemischen Substanzen untersucht. Als ›Modell‹ für rheumatische Erkrankungen werden Tieren bakterielle Bestandteile in ein Kniegelenk gespritzt, um dort eine Entzündung hervorzurufen. In der Krebsforschung erhalten Mäuse menschliche Krebszellen unter die Haut gespritzt. An den wachsenden Tumoren werden Behandlungsansätze erprobt, z. B. Strahlentherapie oder

potentielle Medikamente. Die Liste ließe sich beliebig fortsetzen. Häufig werden auch gentechnisch veränderte Tiere verwendet, die bedingt durch einen natürlichen oder absichtlich herbeigeführten Gendefekt an Krankheiten wie Diabetes, Bluthochdruck oder Krebs leiden.

Aber bei dieser Art von Forschung werden wesentliche Aspekte der menschlichen Krankheit völlig außer Acht gelassen. Die Krankheit des Menschen ist ein multifaktorielles Phänomen, das heißt sie ist erst durch ein Zusammenspiel von vielfältigen physischen und psychischen Faktoren über einen langen Zeitraum entstanden. Dazu gehören ernährungs- und umweltbedingte Einflüsse, individuelle Veranlagung, genetische Einflüsse, Stress und unterschiedlichste soziale Bedingungen. Die menschliche Krankheit ist also üblicherweise mit dem künstlich hervorgerufen Defekt am Versuchstier gar nicht zu vergleichen. Entsprechend dürftig sind auch die Erfolge der tierexperimentell ausgerichteten Forschung bei den heutigen massenhaft auftretenden Zivilisationskrankheiten wie Krebs, Herz- und Kreislauferkrankungen, Diabetes, Rheuma etc.

Entsprechend wäre die Erforschung und Beeinflussung der tatsächlichen Ursachen der heutigen Krankheiten wesentlich wichtiger als immer wieder neue, aber unzutreffende ›Tiermodelle‹ zu entwickeln. Auf der Suche nach den krankheitsauslösenden Faktoren spielt z. B. die *Epidemiologie*, die ohne jeden Tierversuch auskommt, eine wichtige Rolle. Sie kann aufzeigen, welche Bedeutung Rauchen, Alkohol, völlig ungeeignete Ernährung, Stress, zu wenig Bewegung, und ähnliche Einflüsse auf die Entstehung und Entwicklung menschlicher Krankheitsbilder haben. Ein wirklicher Fortschritt im Bereich der Zivilisationskrankheiten ließe sich durch verstärkte *Prävention* von Krankheiten erzielen.



**Zellen statt Tiere:** Menschliche Zellkulturen lassen sich zur Beantwortung vielfältiger Fragestellungen einsetzen. Dieses Bild zeigt einen menschlichen Fibroblasten (Bindegewebszelle) in 750-facher Vergrößerung.

### Welche Bedeutung haben In-vitro-Systeme im Vergleich zum Tierversuch?

Wissenschaftlich gut ausgearbeitete In-vitro-Systeme haben gegenüber Tierversuchen eine Reihe von unschlagbaren Vorteilen.

👉 **Zuverlässigkeit:** Studien mit Zell- und Gewebekulturen bringen gut reproduzierbare und eindeutige Ergebnisse, weil ausschnittshaft ein ganz spezieller Einfluss oder eine spezielle Veränderung untersucht werden kann, während im Tierversuch üblicherweise der Gesamtvorgang, z.B. einer Vergiftung oder einer Schädigung, beurteilt wird. Dies gilt vor allem bei In-vitro-Studien mit Humanmaterial, weil die Verarbeitung (Metabolismus) einer Substanz zwischen Tier und Mensch sehr unterschiedlich sein kann.

👉 **Empfindlichkeit:** In-vitro-Systeme reagieren zum Teil wesentlich empfindlicher auf toxische Einflüsse als das lebende Tier.

👉 **Kosten:** Studien mit Zellkulturen sind, wenn sie einmal etabliert sind, deutlich billiger als Tierversuche.

👉 **Dauer:** Studien mit In-vitro-Systemen bringen Ergebnisse im Verlauf von Stunden, während tierexperimentelle Studien Wochen, Monate oder gar Jahre dauern können.

👉 **Anzahl:** Mit In-vitro-Systemen lässt sich z.B. bei toxikologischen Studien eine große Anzahl von Pharmaka oder Chemikalien parallel untersuchen, während mit tierexperimentellen Systemen die Möglichkeiten zahlenmäßig begrenzt sind.

Relevante Erkenntnisse für die Humanmedizin lassen sich an menschlichen Patienten direkt gewinnen. Beispielsweise können mit modernen, *computergestützten bildgebenden Verfahren* Organe dreidimensional dargestellt werden. Diese sogenannten tomographischen Verfahren, wie die Positronen-Emissions-, die Single-Photonen-Emissions- oder die Magnetresonanztomographie, bilden Körperteile oder Organe in Scheiben ab. Mit Hilfe von Computern lassen sich diese Einzelbilder zu einem dreidimensionalen Gesamtbild zusammenfügen. In der Hirnforschung können so einzelne Bereiche des menschlichen Gehirns während bestimmter Gehirnleistungen bildlich dargestellt werden. Bei Forschung am Menschen für den Menschen stellt sich die Frage der Übertragbarkeit der Ergebnisse nicht.

Viele wissenschaftliche Fragestellungen im Rahmen der Grundlagenforschung lassen sich mit In-vitro-Methoden untersuchen. An dieser Stelle sollen nur einige wenige Beispiele genannt werden:

Mit *Nervenzellkulturen* kann die Ausschüttung von Überträgerstoffen der Nervenzelle untersucht werden sowie deren pharmakologische Beeinflussung. So kann nach Arzneimitteln im Bereich der Parkinson'schen Krankheit, der Epilepsien und der Schmerzforschung gesucht werden.

Elektrophysiologische Untersuchungen lassen sich an dünnen *Hirnschnitten* von Ratten durchführen. Der Zusatz von bestimmten Substanzen bewirkt bei den Hirnschnitten epileptische Erscheinungen. Diese Erscheinungen können mit den klassischen Antiepileptika eingedämmt werden.

An *Kulturen von Krebszellen* können Ausbreitung und Wachstum von Tumoren studiert und neue krebshemmende Medikamente getestet werden.

*Co-Kulturen* der verschiedenen Zellarten menschlicher Arterien lassen sich in der Arterioskleroseforschung einsetzen. Die Arterien fallen bei Nieren- und Lebertransplantationen an. So können Ursache und Behandlung von Gefäßwunderkrankungen erforscht werden.

*Kultivierte Herzmuskelzellen* behalten auch im Reagenzglas ihre Fähigkeit bei sich zusammenzuziehen. Mit ihrer Hilfe können physiologische Zusammenhänge und die Wirkung herzwirksamer Medikamente getestet werden.

An menschlichen *Nierenzellkulturen* lassen sich Fragestellungen im Bereich der Krankheitsentstehung, der Arzneitherapie und Toxizität beantworten.

# Warum werden immer noch Tierversuche gemacht?

Vor dem Hintergrund einer sich explosionsartig entwickelnden In-vitro-Forschung und unzähligen Veröffentlichungen über die neuen Methoden, stellt sich die Frage, warum immer noch so viele Tiere in Versuchen sterben müssen. Um diese Frage beantworten zu können, teilen wir die Tierversuche zunächst in zwei große Bereiche ein:

**Tierversuche, die nicht gesetzlich geregelt** sind, wie im Bereich der Diagnostik, Ausbildung, Grundlagenforschung und Arzneimittelentwicklung. Wissenschaftler, die in diesen Gebieten tätig sind, können ihre Methode mehr oder weniger frei wählen. Anhaltspunkte für die Methode ihrer Wahl bieten der sogenannte ›wissenschaftliche Standard‹ sowie eventuelle Empfehlungen, z. B. im Bereich der Diagnostik, von Seiten der Behörden. Moderne tierversuchsfreie Verfahren stehen bereits in Hülle und Fülle zur Verfügung, trotzdem wird an den Steinzeitmethoden oftmals geradezu krampfhaft festgehalten. Mehrere Gründe kommen dafür in Frage. Nach dem Motto, was früher gut war, muss heute auch noch sinnvoll sein, werden alte Zöpfe oft jahrzehntelang mitgeschleppt, obwohl sie längst abgeschnitten gehören. Der Tierversuch gilt als die etablierte Methode, ein Abrücken von ihr käme einem Schritt ins Ungewisse gleich. Die Tradition der Tierversuchsmethode auf der einen Seite und mangelnden Flexibilität der Experimentatoren, neue Wege zu beschreiten, auf der anderen Seite, dürften ein wichtiger Grund für die Beibehaltung des Tierversuchs sein. Nicht zu unterschätzen ist der finanzielle Anreiz. In die Tierversuchsforschung fließen Unsummen in Form von Forschungsgeldern, Drittmitteln oder Stipendien. Profilierungssucht mag ein weiterer Grund sein. Nur wer eine seitenlange Liste von Veröffentlichungen in renommierten Fachzeitschriften aufweisen kann, gilt in der ›Szene‹ etwas. Auch zur Erlangung von Dokortitel und Professorenwürde sind Tierversuche nutzbar. Mitunter tun sich auch neue Betätigungsfelder für Experimentatoren auf, wie z. B. die Gentechnik, bei denen dem Forschungsdrang freien Lauf gelassen werden kann und die dann gerne angenommen werden. Schließlich dienen Tierversuche im Bereich der Grundlagenforschung der Befriedigung der wissenschaftlichen Neugier, dem Drang, die Natur und ihre Phänomene bis ins letzte Detail ergründen zu müssen.

**Tierversuche, die gesetzlich vorgeschrieben sind.** Dazu zählt die ganze Palette der Giftigkeitsprüfungen für neue Chemikalien und Arzneimittel sowie die Chargenprüfungen von Impfstoffen und Seren. Strenge nationale und internationale Prüfregelungen sollen Mensch und Umwelt vor schädigenden Einflüssen, die von neuen Chemikalien, Pharmaka usw. ausgehen können, schützen. Auch in diesem Bereich hat sich der Tierversuch über Jahrzehnte hinweg als Methode der Wahl etabliert. Die Gründe für die Nichteinführung von In-vitro-Methoden sind jedoch andere. Neue tierversuchsfreie Verfahren werden umfangreichen Tests unterworfen, bevor sie Eingang in die Richtlinien finden. Diese Validierung erfolgt in fünf Schritten:

- 👉 **Testentwicklung:** Das neue Verfahren wird entwickelt und der Bereich, für welchen der Test eingesetzt werden soll, wird genau bestimmt.
- 👉 **Prävalidierung:** Labore überprüfen mit der neuen Methode bestimmte, bereits im Tierversuch untersuchte Substanzen. Es soll festgestellt werden, ob die Methode reproduzierbare Ergebnisse liefert und standardisierbar ist.
- 👉 **Experimentelle Validierung:** Die neue Methode wird in mehreren Laboren getestet, um zu ermitteln, ob die Versuchsdaten der verschiedenen Labore sich untereinander entsprechen.
- 👉 **Evaluierung:** Die Versuchsergebnisse aus dem neuen Testverfahren werden mit den Daten aus dem Tierexperiment verglichen. Bewertet die neue Methode die Prüfsubstanz genauso wie den Tierversuch, ist sie aussagefähig (valide).
- 👉 **Akzeptierung:** Das Verfahren gewinnt Eingang in die bestehenden Prüfvorschriften.

Mit anderen Worten, eine tierversuchsfreie Methode wird nur behördlich anerkannt, wenn ihre Ergebnisse mit denen des entsprechenden Tierversuchs übereinstimmen. Das Problem dabei ist, dass der Tierversuch selbst nie validiert wurde. Er wurde und wird von den Wissenschaftlern einfach akzeptiert, obwohl die Ergebnisse aus Tierversuchen ungenau, nicht verlässlich reproduzierbar und nicht auf die Situation beim Menschen übertragbar sind. Die Qualität neuer, sinnvoller Testsysteme wird also an einer schlechten, veralteten Methode gemessen. Wirklich aussagekräftige In-vitro-Systeme haben so kaum eine Chance jemals behördlich anerkannt zu werden. Die Validierung am Tierversuch ist unsinnig, zu fordern wäre ein Vergleich



Foto: afi

### Zellen statt Mäuse:

**Mit dem Embryo-Stammzell-Test werden Testsubstanzen auf ihre embryoschädigende Wirkung überprüft.**

der neuen Methode mit bekannten Daten aus der Humanmedizin.

Ein weiterer Grund für die Beibehaltung des Tierversuchs in einigen Teilbereichen ist der Mangel an hochwertigen In-vitro-Methoden. Zwar gibt es schon heute eine ungeheure Menge an solchen Verfahren, doch ist das Potential bei weitem noch nicht ausgeschöpft. Was vor wenigen Jahren noch undenkbar war, ist heute schon Routine. Die rasante Entwicklung in diesem Bereich lässt positiv in die Zukunft schauen. Jedoch kann sich dieser Forschungszweig nur bei ausreichender **finanzieller Förderung** entwickeln. Von der Bundesregierung wird die tierversuchsfreie Forschung immer noch geradezu stiefmütterlich behandelt. Gerade einmal 9,5 Millionen DM im Jahr werden hierfür zur Verfügung gestellt.<sup>1</sup> Ein lächerlicher Betrag, im Vergleich zu den Unsummen, die in die Tierversuchsforschung fließen. Allein im Bereich der Gentechnik wurden im Jahr 1999 Forschungsprojekte mit 300 Millionen DM gefördert.<sup>16</sup>

## Reduzierung, Ersatz oder Abschaffung?

Im Jahre 1959 wurde von Russel und Burch das sogenannte 3R-Konzept vorgestellt. Die 3R stehen für:

- ☞ **Replacement (Ersatz):** Der Tierversuch wird durch eine tierversuchsfreie Methode ersetzt.
- ☞ **Reduction (Reduzierung):** Anstelle des herkömmlichen Tierversuchs wird eine Methode eingesetzt, die die Anzahl der Versuchstiere verringert.
- ☞ **Refinement (Verfeinerung):** Maßnahmen, die die Leiden der Tiere vermindern. Aber auch verbesserte Haltungsbedingungen zählen hierunter.

Dieses Konzept beruht auf der Annahme, der Tierversuch sei eine prinzipiell sinnvolle Methode. Eine Abkehr von ihr wird nicht in Erwägung gezogen. Es gibt sogar Stimmen, die davon ausgehen, dass das 3R-Konzept nur geschaffen worden sei, um das tierexperimentelle System für alle Zeiten festzuschreiben. Für TierversuchsgegnerInnen sind die Rs *Reduction* und *Refinement* indiskutabel. Selbst der Ersatz (*Replacement*) ist nur bedingt zu akzeptieren, impliziert er doch, dass der Tierversuch im Prinzip eine geeignete Methode sei, die lediglich ersetzt zu werden braucht, um zu relevanten Ergebnissen für den Menschen zu gelangen.

! **Tatsächlich lehnen TierversuchsgegnerInnen Tierexperimente nicht nur aus ethischen Gründen ab, sondern auch, weil es sich um eine falsche Methode handelt, die nicht übertragbare Ergebnisse liefert. Dieser wissenschaftskritische Aspekt wird bei der 3R-Philosophie nicht berücksichtigt. In Wissenschaftskreisen wird auch von »Alternativmethoden« oder »Ersatz- und Ergänzungsmethoden« gesprochen. Auch mit diesen Formulierungen wird das Tierexperiment an sich nicht in Frage gestellt. TierversuchsgegnerInnen nehmen daher von diesen Begriffen Abstand.**

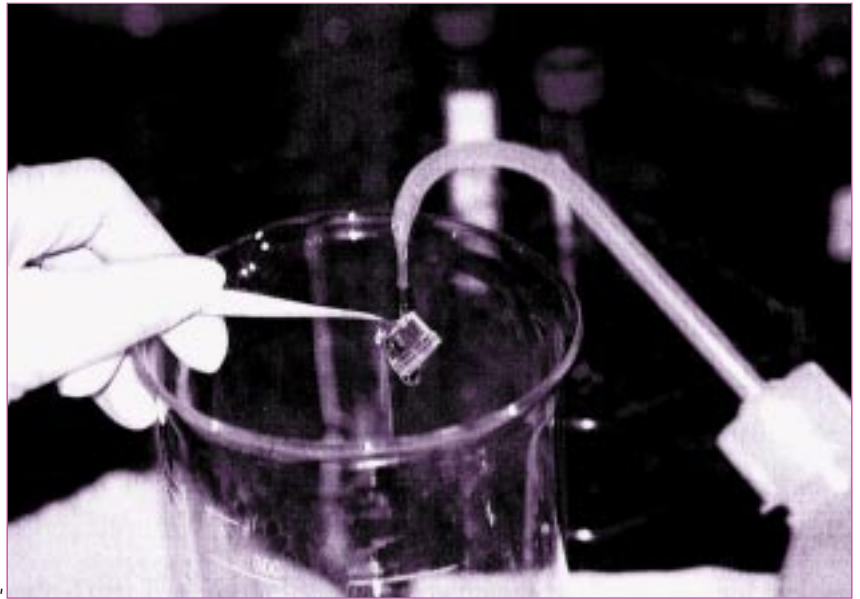
Wir TierversuchsgegnerInnen sind der Überzeugung, dass alle Tierexperimente auf der Stelle abgeschafft werden könnten, ohne dass es zu einem Zusammenbruch des Gesundheitssystems kommen würde. Realistisch betrachtet wird es zu solch einem Tierversuchsstopp von heute auf morgen jedoch nicht kommen. Tatsächlich ist jeder noch so kleine Schritt von Rückschlägen gekennzeichnet und nur durch zähes Ringen zu erreichen. Jede Maßnahme, die dazu beiträgt, das Leid der Tiere zu lindern und ihre Anzahl zu vermindern, kann als Zwischenschritt auf dem Weg zur vollständigen Abschaffung aller Tierversuche gesehen werden. Auch einige der in dieser Broschüre

aufgeführten Methoden basieren auf dem 3R-Prinzip. Wenn beispielsweise statt des grausamen LD50-Tests weltweit eine Methode behördlich anerkannt wird, bei der »nur« noch die Hälfte der bislang eingesetzten Tiere vergiftet wird, so bedeutet dies, dass Millionen von Ratten, Mäusen und anderen Tieren vor einem qualvollen Tod gerettet werden. Jedes Tier, das in einem Labor stirbt, ist eines zu viel. Doch ist auch jedes Tier, das vor einem schrecklichen Tod bewahrt wird, ein kleiner Schritt in die richtige Richtung. Selbstverständlich darf bei so einem Zwischenschritt das Endziel nie aus den Augen verloren werden.

Entscheidenden Anteil an der behördlichen Anerkennung von In-vitro-Methoden haben ZEBET – die Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch – mit Sitz in Berlin sowie ECVAM – European Centre for Validation of Alternative Methods – mit Sitz in Ispra, Italien. In beiden Einrichtungen werden die modernen Verfahren dokumentiert, getestet und validiert. Eine weitere Aufgabe besteht in der Einführung dieser In-vitro-Tests in gesetzliche Vorschriften. ZEBET unterhält zudem eine Datenbank für tierversuchsfreie Methoden. Ihre hervorragende Arbeit hat nicht zuletzt dazu beigetragen, dass heute auf manch einen Tierversuch verzichtet wird. Die finanziellen und personellen Möglichkeiten dieser Einrichtungen sind jedoch äußerst begrenzt, eine verstärkte Förderung ist unbedingt notwendig.

## Wie könnte die Zukunft aussehen?

Manche Tierversuche, die vor wenigen Jahren noch als absolut unverzichtbar galten, sind heute schon Geschichte. Was heute noch undenkbar ist, kann morgen schon Realität sein. Zu diesem Trend maßgeblich beigetragen hat der enorme Aufschwung der In-vitro-Forschung. Den Grundstein dafür haben jedoch die TierversuchsgegnerInnen gelegt. Ihre jahrzehntelange unermüdliche Arbeit hat den Tierversuch aus dem Dunkel der Labors ins Licht der Öffentlichkeit gerückt. Mittlerweile wird von weiten Teilen der Bevölkerung und sogar in Wissenschafts- und Politikerkreisen akzeptiert, dass alle Anstrengungen unternommen werden müssen, um auf den Tierversuch zumindest weitgehend zu verzichten. Bei dieser Entwicklung gilt es mitunter schwere Rückschläge zu verkraften,



Quelle: ZEBET

wenn sich beispielsweise neue Betätigungsfelder, wie die Gentechnik, für die Experimentatoren eröffnet. Auch geht die Abwendung vom Tierversuch viel zu langsam vonstatten. Hinderlich sind dabei insbesondere:

- ☞ Trägheit und Interesselosigkeit mancher Entscheidungsträger
- ☞ Betonköpfigkeit vieler Forscher, insbesondere im Bereich der Grundlagenforschung
- ☞ Globalisierung und internationaler Handel

Trotz Rückschlägen und Hindernissen ist der Trend »weg vom Tierversuch« nicht mehr aufzuhalten. Jeder Einzelne von uns kann dazu beitragen, diese Entwicklung zu beschleunigen.

## Was kann jeder Einzelne tun?

- ☞ Informieren Sie sich und andere!
- ☞ Schreiben Sie an die Bundesregierung, Das Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung, und Landwirtschaft und das Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft und Technologie!
- ☞ Fordern Sie die verstärkte finanzielle Förderung und Anerkennung tierversuchsfreier Verfahren!
- ☞ Fordern Sie ein gesetzliches Verbot von Tierversuchen!
- ☞ Setzen Sie sich für die Aufnahme des Tierschutzes in das Grundgesetz ein, um auf grundgesetzlicher Ebene ein Gegengewicht zur Lehr- und Forschungsfreiheit zu schaffen!

**Zellkulturen statt Kaninchen:**  
*Ein winziges Stück künstlicher menschlicher Haut kann den Hautverträglichkeitstest am Tier ersetzen.*

# Wo können Sie weiterführende Informationen erhalten?

*Das Internet ist eine unerschöpfliche Quelle für Informationen sowohl über Tierversuche als auch über In-vitro-Methoden. Die folgende Aufstellung bietet nur einen kleinen, unvollständigen Überblick über wichtige Internetadressen. Bei den aufgeführten In-vitro-Datenbanken muss beachtet werden, dass sich die allermeisten von ihnen am 3R-Prinzip orientieren. Dennoch sind sie auch für TierversuchsgegnerInnen eine wichtige Informationsquelle.*


## ● Informationen über Tierversuche

### Ärzte gegen Tierversuche

 [www.aerzte-gegen-tierversuche.de](http://www.aerzte-gegen-tierversuche.de)


Homepage der Vereinigung ›Ärzte gegen Tierversuche‹ e.V. mit zahlreichen Artikeln zum Thema Tierversuche

### Datenbank Tierversuche

 [www.datenbank-tierversuche.de](http://www.datenbank-tierversuche.de)

Die Datenbank beinhaltet Details zu weit über 1000 Tierversuchen, die in den letzten Jahren in Deutschland durchgeführt wurden. Eine neu eingerichtete In-vitro-Datenbank beschreibt tierversuchsfreie Tests in deutscher, auch für Laien verständlicher Sprache.

### Bundesverband der Tierversuchsgegner

 [www.tierrechte.de](http://www.tierrechte.de)


Homepage des Bundesverbandes der Tierversuchsgegner – Menschen für Tierrechte e.V. mit Informationen zu Tierversuchen insbesondere in den Bereichen Kosmetik und Affenversuche.

### SATIS

 [www.tierrechte.de/satis/](http://www.tierrechte.de/satis/)

Homepage der Studentischen Arbeitsgruppe gegen Tiermissbrauch im Studium.

### afi – animal farm investigation

 [www.tierschutz-medienarchiv.de](http://www.tierschutz-medienarchiv.de)

Das Medienarchiv afi enthält zahlreiche Bilder von Tierversuchen und In-vitro-Methoden sowie Aufnahmen aus anderen Tierschutzbereichen

## ● Informationen über In-vitro-Methoden

### DIMDI, FreeMEDLINE, ZEBET

 [www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)

Über das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) erhält man kostenlosen Zugang zu verschiedenen medizinischen Datenbanken wie MEDLINE, AIDSLINE, CANCERLIT, TOXLINE sowie ZEBET. ›Datenbank‹ anklicken, dann ›free grips-WebSearch‹, dann ›FreeMEDLINE and more‹, dann die gewünschte Datenbank. Die Abfragen können nach Autor, Institut, Stichworten usw. erfolgen. Dabei kann die Suche mit AND, OR bzw. NOT eingeschränkt werden.

FreeMEDLINE wird von der US National Library of Medicine unterhalten und ist eine der wichtigsten medizinischen Datenbanken der Welt. Sie enthält 9 Millionen Einträge seit 1966. Wer hier nach In-vitro-Methoden sucht, sollte schon genau wissen, was er/sie sucht und die Abfrage möglichst präzise stellen. Gibt man beispielsweise nur das Stichwort ›LD50‹ ein, erzielt man 12 023 Treffer. Bei der Ausgabe der ausgewählten Arbeiten erhält man die meist englischen Zusammenfassungen der in wissenschaftlichen Zeitschriften erschienenen Publikationen.

Die Datenbank ZEBET der Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch bietet wertvolle Informationen über In-vitro-Systeme. Sie enthält derzeit 61 Einträge, wird aber ständig erweitert. Jeder Eintrag ist nicht, wie bei MEDLINE die Zusammenfassung einer einzelnen Publikation, sondern ist mehr eine Analyse eines bestimmten Forschungsbereichs mit detaillierten Angaben zum herkömmlichen Tierversuch und den möglichen tierversuchsfreien Verfahren. Außerdem enthalten die Einträge Daten zum aktuellen Validierungsstand der jeweiligen Methoden. Mit Hilfe der Literaturangaben können weiterführende Informationen eingeholt werden.



## CAAT und ALTWEB

☞ <http://caat.jhsph.edu/>

☞ <http://altweb.jhsph.edu/>

The John Hopkins Center for Alternatives to Animal Testing (CAAT) in Baltimore, USA unterstützt tier-versuchsfreie Forschung finanziell mit Workshops und Publikationen. Es unterhält außerdem die Internet-Datenbank ALTWEB, eine Gemeinschaftsarbeit von verschiedenen amerikanischen Stiftungen, Vereinen sowie Industrievertretern. »Alternativen« werden hier nach dem 3R-Prinzip definiert. Mit einer speziellen Suchmaschine können die Datenbanken MEDLINE, TOXLINE und AGRICOLA simultan abgesehen werden.

## MEIC

☞ [www.cctoxconsulting.a.se/index.htm](http://www.cctoxconsulting.a.se/index.htm)

Das Nordische Zentrum für Alternativmethoden (NICA) bietet eine Datenbank der sogenannten MEIC Studie (Multicentre Evaluation of In Vitro Cytotoxicity). In dieser Studie wurden 50 ausgewählte Chemikalien in zahlreichen Labors der ganzen Welt mit 200 verschiedenen in vitro Systemen getestet. Jede dieser Methoden wird detailliert beschrieben. Die Ergebnisse der Studie werden mit aus verschiedenen Quellen stammenden Giftigkeitsdaten aus der Humanmedizin verglichen.

## NORINA

☞ <http://osloovets.veths.no/NORINA>

In dieser von der Universität Oslo unterhaltenen Datenbank sind 4000 tierverbrauchsfreie Lehrmethoden erfasst. Computerprogramme, Modelle, Videos und andere Produkte, die den »Tierversuch« in der studentischen Ausbildung ersetzen können, werden ausführlich, inklusive Quellenangabe, beschrieben.

## AVAR

☞ [www.avar.org](http://www.avar.org)

Auf dieser Seite der Association of Veterinarians for Animal Rights (AVAR) können Informationen zu Tier-schutzthemen im Allgemeinen sowie »Tierversuch« im Tiermedizinstudium im Besonderen abgerufen werden. AVAR bietet darüber hinaus eine Datenbank zu »tier-verbrauchsfreien« Lehrmethoden, ähnlich wie NORINA an, die jedoch etwas unpraktischer zu handhaben ist.

## Invitroderm

☞ [www.invitroderm.com/](http://www.invitroderm.com/)

Diese Datenbank enthält 200 Angaben zu In-vitro-Methoden aus dem Bereich Hautverträglichkeit.

## INVITTOX

☞ [www.invittox.com](http://www.invittox.com)

INVITTOX ist eine Gemeinschaftsproduktion von ERGATT, FRAME und ECVAM. Die Datenbank enthält derzeit 114 Protokolle zur technischen Durchführung von In-vitro-Methoden aus dem Bereich der Giftigkeitsprüfungen. Die Informationen stammen von Wissenschaft-

lern, die diese Methoden selbst anwenden, und sind so detailgenau, dass sie Forschern eine problemlose Anwendung ermöglichen.

## ICCVAM

☞ <http://iccvam.niehs.nih.gov/>

The Interagency Coordinating Committee for the Evaluation of Alternative Methods (ICCVAM) koordiniert die Entwicklung, Validierung und Harmonisierung von toxikologischen In-vitro-Methoden in den USA und ist somit eine Art amerikanisches Gegenstück zu ECVAM. Die Internetseite enthält Hintergrundmaterial zu In-vitro-Methoden in der Toxikologie.

## FRAME

☞ [www.frame-uk.demon.co.uk/](http://www.frame-uk.demon.co.uk/)

Der Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments (FRAME) mit Sitz in Nottingham, England unterhält eine Internetseite, auf der allgemeine Informationen über 3R-Methoden abgerufen werden können. Interessant sind vor allem eine Aufstellung von kostenlosen und kommerziellen Internet-Datenbanken sowie Tipps zur Vorgehensweise bei der Suche nach tierversuchsfreien Verfahren.

## AWIC

☞ [www.nal.usda.gov/awic/alternatives/tips.htm](http://www.nal.usda.gov/awic/alternatives/tips.htm)

Animal Welfare Information Center (AWIC) ist beim US Department of Agriculture angesiedelt und gibt auf dieser Seite sehr gute und ausführliche Tipps zur In-vitro-Internetsuche.

## UCCAA

☞ [www.vetmed.ucdavis.edu/animal\\_alternatives/main.htm](http://www.vetmed.ucdavis.edu/animal_alternatives/main.htm)

Diese Seite der University of California, Center for Animal Alternatives beinhaltet allgemeine Informationen zu 3R-Themen sowie spezielle Ausführungen zu Themen, wie Monoklonalen Antikörpern. Darüber hinaus bietet UCCAA einen Suchservice an. Wer eine bestimmte Methode sucht und in den gängigen Datenbanken nicht fündig geworden ist, kann sich von UCCAA helfen lassen. Für \$75 werden 3 Publikationen zum gesuchten Thema ausgesucht und zugeschickt. \$5 kostet jeder zusätzliche Artikel.

## ATCC

☞ [www.atcc.org/](http://www.atcc.org/)

Für im In-vitro-Bereich tätige Forscher sind Datenbanken über Zellkulturen unerlässlich. Der Katalog der American Type Culture Collection (ATCC) gibt Auskunft über Tausende von Zellkulturen. Er kann nach Tierart, Zellart und speziellen Eigenschaften der Kultur durchsucht werden. Über ATCC können auch andere Zellkultursammlungen abgefragt werden, wie z.B. HDB (International Hybridoma Datenbank) ☞ <http://phage.atcc.org/hdb/hdb.html> und NCI (Human Tumor Cell Line Database) ☞ <http://phage.atcc.org/nci-lines/search.html>

## ZEBET

*Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch  
Diedersdorfer Weg 1  
12 277 Berlin  
Tel: 030 - 84122 270  
Fax: 030 - 84122 958  
Email:  
zebet@bgvv.de*

## ECVAM

*European Centre for Validation of Alternative Methods  
21 020 Ispra, Italien  
Tel:  
+39-332-785 996  
Fax:  
+39-332-785 336  
Email:  
michael.balls@jrc.it*

- <sup>1</sup> Ministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten:  
*Tierschutzbericht 1999*
- <sup>2</sup> U. Marx:  
*Stand und Weiterentwicklung von Zellkulturmethoden*,  
in: H. P. Gruber/H. Spielmann (Hrsg.):  
*Alternativen zu Tierexperimenten*,  
Spektrum Verlag, 1996, 70–97
- <sup>3</sup> C. Jochems, M. Selig:  
*Kommen Zellkulturen wirklich ohne Tiere aus?* tierrechte 3/00, 26–27
- <sup>4</sup> H. Spielmann:  
*Alternativen in der Toxikologie*,  
in: H. P. Gruber/H. Spielmann (Hrsg.):  
*Alternativen zu Tierexperimenten*,  
Spektrum Verlag, 1996, 108–126
- <sup>5</sup> U. G. Sauer:  
*LD<sub>50</sub> und immer noch kein Ende*  
DUDT 3/2000, 30–31
- <sup>6</sup> H. Spielmann:  
*Alternativen in der Toxikologie*  
in: H. P. Gruber/H. Spielmann (Hrsg.):  
*Alternativen zu Tierexperimenten*  
Spektrum Verlag, 1996, S. 120
- <sup>7</sup> ZEBET Datenbank, Nr. 273
- <sup>8</sup> A. Hahn:  
*Toxikologische Daten aus menschlichen Vergiftungsfällen als Ersatz zu Tierversuchen*  
in: H. P. Gruber/H. Spielmann (Hrsg.):  
*Alternativen zu Tierexperimenten*  
Spektrum Verlag, 1996, 127–142
- <sup>9</sup> B. Grune-Wolff, H. Spielmann:  
*Tierversuche in der veterinärmedizinischen Diagnostik in Deutschland*.  
ALTEX, 1995, 12, 201–202
- <sup>10</sup> K. Cußler, B. Grune-Wolff:  
*Ersatzmethoden zu Tierversuchen in der mikrobiologischen Diagnostik*,  
in: H. P. Gruber / H. Spielmann (Hrsg.):  
*Alternativen zu Tierexperimenten*,  
Spektrum Verlag, 1996, 191–205
- <sup>11</sup> T. Lindl, J. Bauer:  
*Zell- und Gewebekultur*,  
Gustav Fischer Verlag, 1987
- <sup>12</sup> *Zellkulturen ersparen Mäusen Krebsqualen*  
Stuttgarter Zeitung, 2. 9. 88
- <sup>13</sup> Marx U, et al.:  
*Monoclonal Antibody Production. The Report and Recommendations of the ECVAM Workshop 23*,  
ATLA, 25, 121–137, 1997
- <sup>14</sup> K. Cußler, C. F. M. Hendriksen:  
*Stand der Entwicklung von Alternativmethoden bei der Prüfung immunologischer Arzneimittel*  
in: H. P. Gruber/H. Spielmann (Hrsg.):  
*Alternativen zu Tierexperimenten*,  
Spektrum Verlag, 1996, 163–190
- <sup>15</sup> C. Gericke, B. Völlm, T. Rieg, M. Keller:  
*SATIS-Studie '95 – Erfassung des Tierverbrauchs und des Einsatzes von Alternativmethoden im Studium an deutschen Hochschulen*,  
Timona-Verlag, 1996
- <sup>16</sup> I. Ruhdel:  
*Versuchstierzahlen steigen weiter*.  
DUDT 1/2000, 30

***Diese Broschüre stellt eine Momentaufnahme der sich ständig im Fluss befindlichen Situation im Bereich In-vitro-Methoden dar. Alle Informationen wurden nach bestem Wissen und Gewissen recherchiert, dennoch sind alle Angaben ohne Gewähr.  
Stand: März 2001***



**Vereinigung ›Ärzte gegen Tierversuche‹ e.V.**  
**Im Interesse von Mensch und Tier**