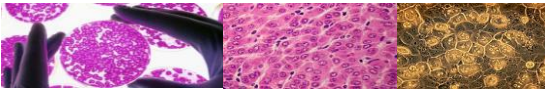


Tierversuch und Wissenschaft

Dr. Eckart Thein
 Fachtierarzt für Versuchstierkunde
 Zentraler Koordinator für Tierschutz und Versuchstierkunde

Warum überhaupt Tierversuche und nicht Forschung im Reagenzglas?

Zellkultur



Zum Beispiel:

Hela-Zellen: 1951 aus Cervix-Tumor von Henrietta Lacks isoliert

CaCo-2-Zellen: 1977 aus einem Colon-Carcinom isoliert
 seitdem vermehren sich diese Zellen!

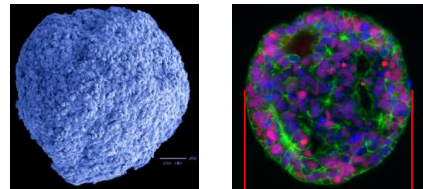
Vorteil:

- Schnell verfügbar
- Auch menschliche Zellen verwendbar
- Vergleichsweise günstig

Aber:

- Zellen verändern ihre Eigenschaften
- Meist nur eine Zellart
- Wenige Zellen
- Meist nur zweidimensional = fehlende räumliche Struktur

Tumorsphäroide



Vorteil:

- Menschliche Zellen
- Relativ viele Zellen im dreidimensionalen Verband

Aber:

- Nur Tumorzellen
- Meist nur eine Zellart
- Nur Tumorforschung (eingeschränkt) möglich

Zukunft? „man-on-a-chip“

Vorteil:

- Viele menschliche Zellen
- Zellen im dreidimensionalen Verband
- Verschiedene Zellarten
- „Blutgefäße“ erlauben Kommunikation zwischen Zellen

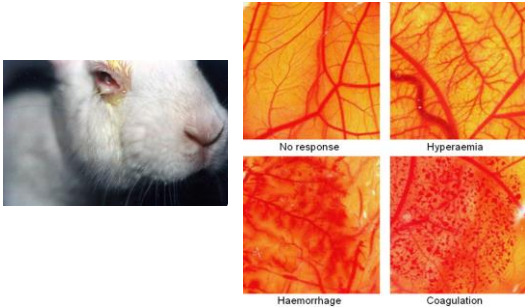
Aber:

- Chirurgische Eingriffe nicht durchführbar
- Verhaltensversuche nicht durchführbar
- „Gleichgewicht“ im System wahrscheinlich artifiziell
- Langzeitversuche?

ZEBET

Zentralstelle für die Erfassung und Bewertung
 für Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch

Draize-Test / HET-CAM-Test



Tierversuche weil...

1. ...biomedizinische Versuche am Menschen verboten sind
2. ...der Gesetzgeber bestimmte Tierversuche vorschreibt
z.B.: Chargenprüfungen, Toxizitätstests, Ausbildung, etc.
3. ...die Abläufe im Körper und das Zusammenspiel der verschiedenen Zellsysteme und Organe so komplex ist, dass es derzeit mit anderen Methoden nur unzureichend dargestellt werden kann.

Komplexität

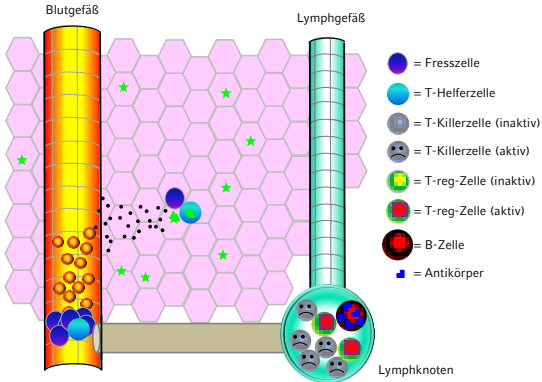
Der menschliche Körper besteht aus 100.000.000.000.000 Zellen
= 3,17 Mio Jahre bei 1 Zelle/sec

z.B.: Nervenzellen
Neuronen, Astrozyten, Gliazellen, Schwann'sche Zellen....

Hautzellen
Stachelzellen, Basalzellen, Melanozyten, Fibrozyten....


Blutzellen
Erythrozyten
Thrombozyten
Leukozyten
Monozyten, B-Lymphozyten, T-Lymphozyten, Makrophagen....

Insgesamt mehr als 200 „Zell-Familien“!!

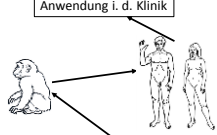


Arten von Forschung

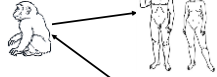
Grundlagen-Forschung



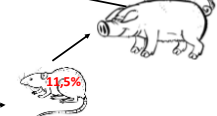
Translationale Forschung





Anwendung i. d. Klinik



Anwendung am Tier



72%  11,5% 

Was ist ein „Tierversuch“?

Definition laut Richtlinie EU 2010/63
„Verfahren“: jede **invasive** oder **nicht invasive** Verwendung eines **Wirbeltieres** zu Versuchszwecken oder anderen wissenschaftlichen Zwecken... oder zu Ausbildungszwecken, die bei dem Tier **Schmerzen, Leiden,... Schäden**...verursacht, die dem eines **Kanuleneinstichs gemäß guter tierärztlicher Praxis** gleichkommen oder darüber hinausgehen.

Das heißt:
bereits eine Injektion oder auch eine Zwangsimmobilisierung zählt als Tierversuch, wenn sie nicht zu therapeutischen sondern zu Versuchszwecken durchgeführt wird!

Dies gilt auch für

- die **Zucht** potentiell belasteter Tiere
- die **Herstellung** von Stoffen (z.B. Impfstoffe)
- **Ungeborene** ab dem letzten Drittel der Trächtigkeit
- **Larven** sobald sie sich selbstständig ernähren
- **Cephalopoden**

Formal **kein Tierversuch** ist die „Tötung zu wissenschaftlichen Zwecken“

Was ist ein „Tierversuch“?

Nicht nur operative Eingriffe zählen als Tierversuch sondern z.B. auch

- Verhaltensversuche
- Beobachtung von Wildtieren (Transponder)
- Versuche zu Haltungsbedingungen
- Fütterungsversuche
- Klinische Studien an Patienten der Tiermedizin
- Ausbildung von Studenten der Tiermedizin

Gesetze rund um den Tierversuch

- Richtlinie 2010/63 EU
zum Schutz der für wissenschaftl. Zwecke verwendeten Tiere
- Tierschutzgesetz: gilt für Tiere allgemein
Tierversuche im Abschnitt 4 geregelt
- Tierschutz-Versuchstier-Verordnung
Detaillierte Regelungen für Tierversuch
- Versuchstiermelde-VO
- Allg. Verwaltungsvorschrift f. d. Durchführung d. TSchG
- Anhang A des Europäischen Übereinkommens
- AMG, BTMG, GenTG.....

Erlaubte Versuchszwecke

1. Grundlagenforschung
2. Vorbeugen, Erkennen und Behandeln von Krankheiten (Mensch und Tier)
3. Verbesserung von Haltungsbedingungen
4. Schutz der Umwelt
5. Entwicklung, Herstellung und Prüfung von Arznei-, Futter- und Lebensmitteln
(Beinhaltet auch gesetzliche vorgeschriebene Versuche)
6. Aus-, Fort- und Weiterbildung
7. Arterhalt

Verbot von Tierversuchen

Für die

- Entwicklung und Probung von Waffen und Munition,
- Entwicklung von Tabakerzeugnissen,
- Entwicklung von Kosmetika und
- Entwicklung von Waschmitteln

sind Tierversuche verboten!

Aber Botox

- ca. 50% der Produktion für kosmetische Zwecke
- ca. 600.000 Mäuse /Jahr für Chargenprüfung
- Prüfung am Tier wird wohl ersetzt

Tierversuch formal

Tötung zu wissenschaftlichen Zwecken = **formal kein Tierversuch**
anzeige- und genehmigungsfrei
aber: Tiere müssen gemeldet werden!!

- Angaben nahezu identisch
- Anzeigepflichtiger Tierversuch**
z.B.: gesetzl. vorgeschrieben, Aus-, Fort- und Weiterbildung
Beginn 20 Arbeitstage nach Einreichung
 - Genehmigungspflichtiger Tierversuch**
z.B.: Langzeitversuche, Versuche mit Wiedererwachen
40 Arbeitstage für Bearbeitung
aber Genehmigung muss abgewartet werden

TVA: allgemeine Angaben

Wissenschaftliche Begründung für

- Wissenschaftlicher Hintergrund
- Unerlässlichkeit: Warum muss der Tierversuch durchgeführt werden?
- Alternativlosigkeit: Warum nicht andere Methoden?
- Erkenntnisgewinn: Neuheit der Untersuchung → Literaturrecherche
- Ethische Vertretbarkeit: Warum ist der Tierversuch gerechtfertigt?

TVA: Angaben zum Versuch

Notwendige Angaben:

- Tierart und Tierzahl
- Tierhaltung und Hygienemanagement
- Versuchsdurchführung
- Tötungsmethode (gesetzl. vorgegeben)
- Belastungseinschätzung
- Personal

Regelungen zu Tieren

Nur zu Versuchszwecken gezüchtete Tiere dürfen verwendet werden!!!

Verwendung von

- wildlebenden Tieren
 - streunenden Haustieren
 - geschützten Arten
 - Primaten
- ist verboten!!!

Ausnahme kann in begründeten Fällen genehmigt werden. (für Primaten nur wenn in Gefangenschaft gezüchtet)

Aufzeichnungen für alle Wirbeltiere:

Herkunft, Eingangsdatum, Empfänger, Abgabedatum bzw. Verbleib

Zusätzlich für Primaten, Hunde und Katzen:

„Lebenslauf“:

Geburtsdatum und -ort, Kennzeichnung, alle tiermedizinischen Behandlungen

TVA: Tiere und Anzahl

- Begründung für die gewählte Tierart
- Angaben zum Geschlecht mit Begründung
- Angaben zum Alter/Körpergewicht der Tiere
- Beschreibung des Genotyps/Phänotyps
- Angaben zur Belastung durch den Genotyp
+ Abschlussbeurteilung
- Vorbereitung der Tiere auf den Versuch

TVA: Tiere und Anzahl

§7 TSchG

„Tierversuche sind im Hinblick auf die Zahl der Tiere auf das unerlässliche Maß zu beschränken.“

= statistische Berechnung der minimal notwendigen Tierzahl
= statistisches Gutachten erforderlich

Es dürfen nicht mehr aber auch nicht weniger Tiere verwendet werden, als zum Erreichen des Versuchszieles unbedingt erforderlich sind!!

TVA: Statistik I

Kontroll-Gruppe

Verum-Gruppe



Tierzahl pro Gruppe

3

TVA: Statistik II

Kontroll-Gruppe

Verum-Gruppe



Tierzahl pro Gruppe

8

TVA: Tierhaltung/Hygiene

Tierhaltung - Angaben zu:

- Räumlichkeiten
- Hygienebereiche
- Zutrittskontr./-beschränkungen
- Schutzkleidung
- Raumklima (Temperatur, Luftfeuchte)
- Druckgefälle
- Käfiggröße und Enrichment
- Wasser und Futter
- Besatzdichte
- Reinigungsintervalle

Hygiene - Angaben zu:

- Barriersystem
- Hygieneschleusen
- Haltungssysteme
- Ausschluss v. latenten Infektionen
- FELASA-Untersuchungen
- Untersuchungsintervalle
- Untersuchungsmethoden
- Sentinelmethode
- Sentinelstamm
- Tierzahl pro Haltungseinheit
- Gesundheitszeugnisse vorlegen

Warum so hohe Hygieneanforderungen?

- Schutz der Mitarbeiter z.B. LCMV, Influenza, SIV.....
- Schutz der Umwelt z.B. Infektionsversuche
- Vermeiden von Schäden und Leiden der Tiere z.B. Ectromelia, BHV, MKS.....
- Vermeiden von „Sanierungen“ z.B. Keulung, medikamentöse Therapie
- Sicherstellung „guter Wissenschaft“

Gesetzliche Grundlage

EU 2010/63, Anhang III:

„Jede Einrichtung muss über eine Strategie verfügen, die die Erhaltung eines angemessenen Gesundheitszustands gewährleistet, der das Wohlergehen der Tiere sichert und wissenschaftlichen Anforderungen gerecht wird.“

„Alle pathogenen Mikroorganismen vermehren sich auf Kosten des Wirtes und schädigen ihn insofern, als sie durch ihre Vermehrung im Wirt zu einer gestörten Leistungsfähigkeit von Zellen, Organsystemen oder des gesamten Organismus führen.“

≠ Tierversuch

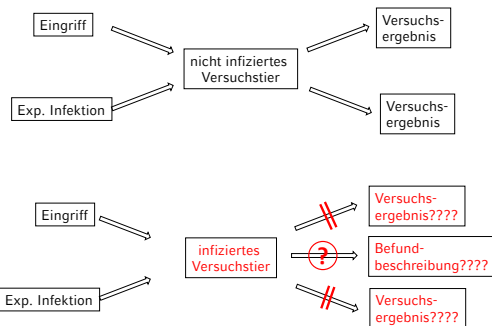
Aus: Rolle, Mayr: „Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre für Tierärzte, Biologen und Agrarwissenschaftler“, Enke-Verlag, Stuttgart

Versuch und Infektion: Auswirkung

Experiment (Beispiele)	Immunsystem (u.a.)				
	Makrophg.	T-Zellen	B-Zellen	Endothel	Komplement
Transplantation Ischämie/Reperf. Abstoßung	+	+	(+)	+	(+)
Herzinfarkt	+	+		+	
Schlaganfall	+	+		+	+
Fraktur-/Wundheilung	+	+		+	
Arteriosklerose	+	+	+	+	+
experimentelle Infektion	+	+	+	+	+

natürliche Infektion	+	+	+	+	+
----------------------	---	---	---	---	---

Versuch – Wissenschaft - Infektion



TVA: Versuchsdurchführung

Minutiöse Beschreibung aller Manipulationen am Tier von Beginn bis zum Abschluss des Versuches

- **Handling bei jedem Vorgang:** Wie wird das Tier gegriffen und fixiert?
- **Injektionen:** Was? Wieviel? Wohin? Wie? Welcher Kanülendurchmesser? Temperatur der Injekt.-Lösng.?
- **Blutentnahmen:** Wie? Wo? Wieviel? Flüssigkeitsersatz? Kanülendurchmesser? Narkose? Anwärmen?
- **Narkose:** Was? Wieviel? Dauer? Antagonisierung?
- **Eingriffe:** „Kochrezept“
- **Schmerzbehandlung:** Was? Wie? Wieviel? Wie oft? In welchen Abständen? Wie lang?
- **Zeitlicher Ablauf:** Was passiert wann?
- **Tötung:** Zeitpunkt? Warum? Welche Methode?

Anlage 1 TierSchVersV

Tierpflege (Abschnitt 1)

- Geltende Rechtsvorschriften
- Biologie, Anatomie, Physiologie
- Verhalten, Hygiene,
- Erkennen von Schmerzen
- etc.

Tötung (Abschnitt 2)

- Geltende Rechtsvorschriften
- Ethik
- Biologie, Anatomie, Physiologie
- Chemie und Physik d. Tötungsverfahrens
- Betäubung, Schmerzlinderung
- etc.

Versuchsplanung/-durchführung (Abschnitt 3)

- Geltende Rechtsvorschriften, Ethik
- Biologie, Anatomie, Physiologie
- Verhalten, Hygiene,
- Erkennen von Schmerzen
- Relevante Versuchstechniken
- Betäubung
- etc.

Verfahren zur Schulung an der LMU

Alle Personen, die erstmals Tierversuche durchführen:

- Theoretische Kenntnisse: VTK-online
→ nach bestandener Prüfung →
- Meldung auf einer Anzeige zur Aus-, Fort- und Weiterbildung
→ Ausbildung im „eigenen“ Modell
→ nach Abschluss Bestätigung durch Projektleiter →
- Meldung auf dem Versuchsantrag

Tierschutzbeauftragter

Geregelt in §10 TSchG und §5 TierSchVersV

- muss Fachtierarzt für Versuchstierkunde oder Tierschutz sein!
- darf Tierhaltung nicht gleichzeitig leiten
- hat Zutritt zu allen Räumen
- kann Tierversuche verbieten
- hat beratende Funktion für Wissenschaftler und Einrichtung
- ist weisungsfrei
- verfasst Stellungnahmen
- leitet Tierschutzausschuss

Tierschutz-Ausschuss

Geregelt in §6 TierSchVersV

- Jede Einrichtung muss über TSchA verfügen
- Mitglieder
Tierpfleger
Wissenschaftler
Tierschutzbeauftragter (= Leiter)
- Aufgaben:
Unterstützung des TSchB
Verbesserung und Kontrolle des Wohlergehens d. Tiere
Verbesserung von Tierversuchen
- Tagt regelmäßig (in München 2x/Jahr)

Tierschutz-Kommission

Geregelt in §15 TSchG, der §42 TierSchVersV und der AVV

Zusammensetzung:

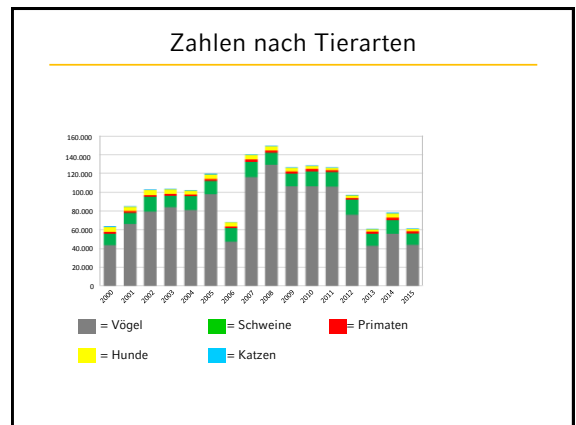
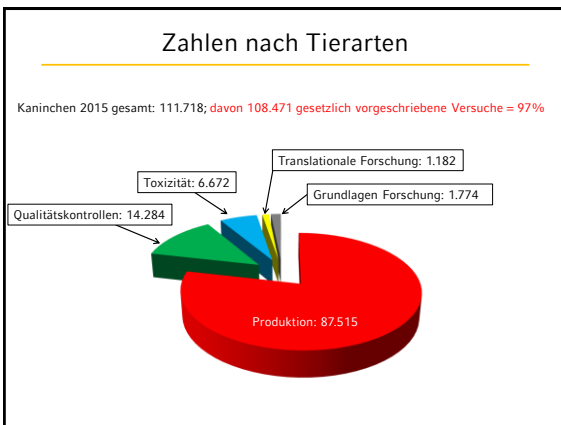
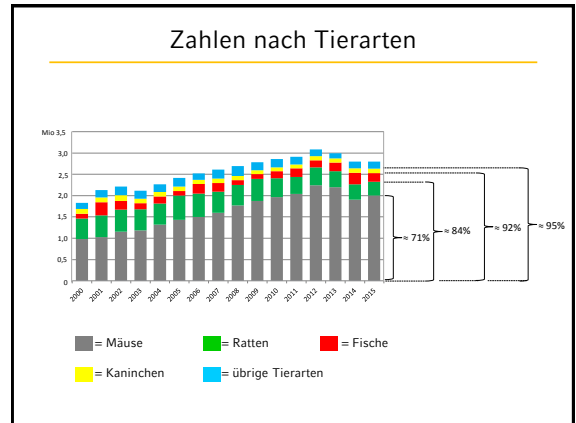
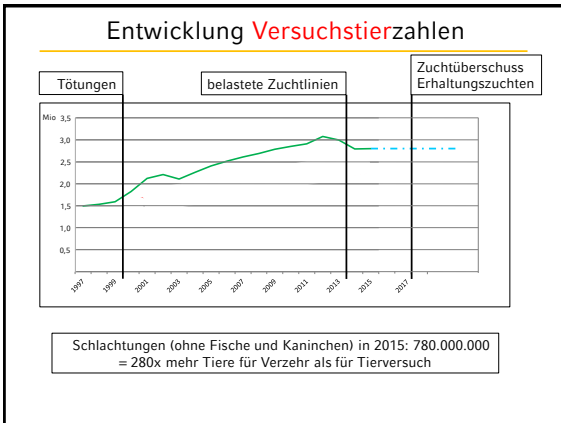
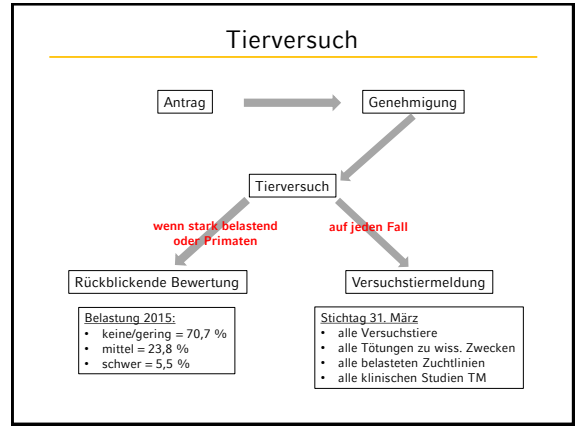
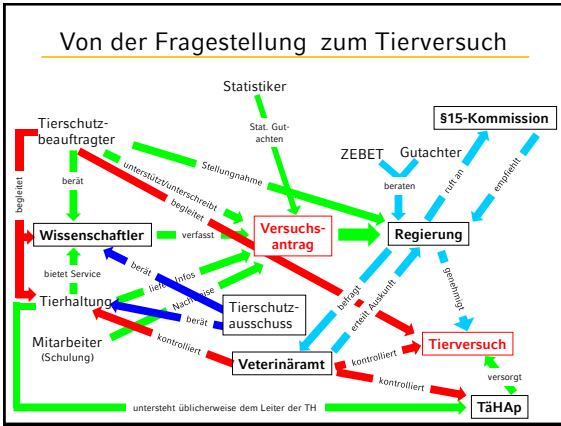
- in der Regel 6 Mitglieder
- alle Mitglieder müssen in der Lage sein, Tierversuche zu beurteilen
- die Mehrheit muss erforderliche Kenntnisse der Tiermedizin, Medizin oder Naturwissenschaften haben
- mindestens ein Drittel muss aus Tierschutzorganisationen kommen

Tierschutz-Kommission

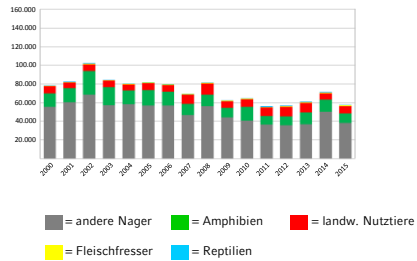
Geregelt in §15 TSchG, der §42 TierSchVersV und der AVV

Aufgaben: nur beratende, keine entscheidende Funktion!

- Beurteilung der Unerlässlichkeit
- Beurteilung der Bedeutung der Versuchsergebnisse
- Überprüfung von Alternativmethoden zum beantragten Tierversuch
- Überprüfung der beantragten Tierzahl (Statistiker)
- Überprüfung, ob auch sinnesphysiolog. niedriger entwickelte Arten geeignet wären
- Überprüfung, ob Schmerzen in vertretbaren Verhältnis zum Ergebnis stehen



Zahlen nach Tierarten



Zahlen nach Verwendungszweck 2014

	Anzahl	%
Grundlagenforschung	870.358	31,1
Aus-, Fort-, Weiterbildung	50.288	1,8
Zucht belasteter Tiere	77.218	2,8
Regulat. /Routineprodukt.	663.274	23,7
Arterhalt	8.861	0,3
Kliniknahe Forschung	331.580	11,8
Umweltschutz	6.958	0,2
Tötung zu wiss. Zwecken	789.926	28,2
Summe	2.798.463	100,0

Seit 2014 muss jeder Versuchsdurchführende vorab praktische Fähigkeiten nachweisen

Wird seit 2015 erfasst; eigentlich keine Tierversuche

Gesetzlich vorgeschrieben

Wird seit 2000 erfasst; keine Tierversuche

Zusammenfassung

- Nur ein Teil der Tierversuche beinhaltet auch operative Eingriffe
- Operative Eingriffe werden grundsätzlich als mäßig belastend bewertet
- Mehr als 70% der Versuche sind nicht oder gering belastend
- Auch Verhaltensversuche oder Untersuchungen an Patienten zählen als Tierversuche
- fast 85% aller Tierversuche werden in Mäusen und Ratten durchgeführt
- Bereits eine einzelne Injektion ist schon ein Tierversuch
- Übertragbarkeit von Ergebnisse aus Versuchen f. d. Tiermedizin = 100%
- Übertragbarkeit v. Mechanismen aus Versuchen f. d. Humanmedizin sehr hoch

Zusammenfassung II

- Tierversuche sind vor allem wegen der Komplexität des Organismus nach wie vor unerlässlich
- Deshalb können Alternativmethoden den Tierversuch nicht vollständig ersetzen
- ca. 50% aller Tierversuche sind gesetzlich vorgeschrieben oder „lediglich“ Tötungen zu wissenschaftlichen Zwecken
- Alle Versuchsbeteiligte müssen geschult und qualifiziert sein
- Tierversuche dürfen nicht ohne Betäubung und Schmerzausschaltung durchgeführt werden
- Tierversuche sind extrem eng reglementiert und kontrolliert