

Zeitschrift: Bulletin / Vereinigung der Schweizerischen Hochschuldozierenden =
Association Suisse des Enseignant-e-s d'Université

Herausgeber: Vereinigung der Schweizerischen Hochschuldozierenden

Band: 41 (2015)

Heft: 1-2

Artikel: Tierschutz : ein veterinärmedizinisches Fachgebiet

Autor: Würbel, Hanno / Rohrbach, Helene / Spadavecchia, Claudia

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-893994>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 01.04.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Tierschutz – ein veterinärmedizinisches Fachgebiet

Hanno Würbel*, Helene Rohrbach und Claudia Spadavecchia**, Helmut Segner***, Andrew Hemphill****

Tierschutz war schon immer ein bedeutender Aspekt veterinärmedizinischer Lehre und Forschung. Seit 2011 ist Tierschutz an der Vetsuisse-Fakultät Bern nun auch offiziell ein eigenständiges Fachgebiet. Damit wurde der zunehmenden Bedeutung des Tierschutzes Rechnung getragen, bei dem Tierärzte und Tierärztinnen in allen Bereichen zentrale Rollen spielen. Gleichzeitig wurden auch bessere Voraussetzungen für einschlägige Forschung geschaffen. Objektive wissenschaftliche Grundlagen zu erarbeiten und zu vermitteln, ist das Ziel der Abteilung Tierschutz. Neben einem wirksamen Tierschutz wird damit auch eine Versachlichung der oft emotional geführten Tierschutzdebatten angestrebt.

Der Tierschutz hat in den letzten 30 Jahren weltweit enorm an Bedeutung gewonnen. Davon sind nicht zuletzt die Tierärztinnen und Tierärzte betroffen, die dem Wohlergehen von Tieren in menschlicher Obhut verpflichtet sind und beim Tierschutz viele zentrale Rollen innehaben. Ihre Aufgaben reichen von der Ausarbeitung gesetzlicher Regelungen über die Kontrolle des Vollzugs bis hin zur Diagnose, Prävention und Behandlung von Tierschutzproblemen in der Praxis. All dies erfordert einschlägige und zunehmend differenzierte Aus-, Fort- und Weiterbildung. Entsprechend wurden nach und nach in Europa und Nordamerika, und mittlerweile fast überall auf der Welt, eigenständige Professuren für Tierschutz geschaffen; so auch in der Schweiz.

1. Modellfall Schweiz

Die Schweiz wird seit langem für ihre fortschrittliche Tierschutzgesetzgebung gelobt, und Forschende aus der Schweiz waren von Beginn an massgeblich an der Etablierung wissenschaftlicher Grundlagen zum Tierschutz beteiligt. Trotzdem – oder vielleicht gerade deshalb – dauerte es in der Schweiz länger als in den meisten umliegenden Ländern, bis Tierschutz durch die Einrichtung einer eigenständigen Professur an der Vetsuisse-Fakultät Bern als akademisches Fachgebiet fest verankert wurde.

Dabei bietet die Schweiz beste Voraussetzungen, um im Tierschutz international eine Vorreiterrolle zu übernehmen. Neben hervorragenden Hochschulen und den bekannten Standortvorteilen (hoher Lebensstandard, sehr gute Infrastruktur, kurze Wege, stabile Verhältnisse) stellen insbesondere die beiden Zentren für tiergerechte Haltung landwirtschaftlicher Nutztiere in Zollikofen und in Tänikon wichtige Schnittstellen zwischen akademischer Forschung, Vollzugsbehörden und der Praxis dar. Sie bieten idea-

le Strukturen für die Entwicklung innovativer und nachhaltiger Lösungen. Diese Zentren werden vom Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV) betrieben; seit der Einrichtung der Tierschutzprofessur in Bern teilweise in Kooperation mit dieser. Ähnliche Schnittstellen lassen sich auch in anderen wichtigen Bereichen finden, etwa im Bereich Tierversuche das Institut für Labortierkunde der Vetsuisse-Fakultät Zürich, dem gleichzeitig die Aus- und Weiterbildung für einen humanen Umgang mit Versuchstieren obliegt, oder im Bereich Pferdenutzung das Schweizerische Nationalgestüt in Avenches mit dem dort ansässigen Schweizerischen Institut für Pferdemedizin (ISME).

2. Wissen schaffen und vermitteln

Akademischer Tierschutz hat zum Ziel, einschlägiges Wissen zu schaffen und zu vermitteln. Tierschutz ist als Anliegen zwar ethisch, das heisst von uns Menschen her begründet; was Tiere zu ihrem Schutz brauchen, ist hingegen biologisch, das heisst von den Tieren her zu begründen. Solche Begründungen erfordern zunehmend spezifisches Wissen über das Wesen der Tiere, insbesondere ihr Verhalten, über ihre Ansprüche an die Umwelt und über die Folgen für ihr Wohlergehen, wenn diese Ansprüche nicht befriedigt werden. Damit relevantes Wissen entstehen und in die Praxis übersetzt werden kann, braucht es Forschung auf allen Ebenen, von den Grundlagen bis zum Praxistest, und eine enge Zusammenarbeit zwischen den Institutionen.

An der Abteilung Tierschutz der Vetsuisse-Fakultät Bern werden Forschung und Zusammenarbeit deshalb gross geschrieben. So wird versucht, das gesamte Spektrum von den wissenschaftlichen Grundlagen bis hin zur Anwendung in der Praxis abzudecken. Kernstück der Forschung ist die einschlägige Grund-

*Prof. Dr. rer. nat., Vetsuisse-Fakultät Bern, VPH-Institut, Abteilung Tierschutz, <http://www.tierschutz.vetsuisse.unibe.ch/>

**Dr. med. vet. und Prof. Dr. med. vet., Vetsuisse-Fakultät Bern, Departement klinische Veterinärmedizin, Anästhesiologie, http://www.vetsuisse.unibe.ch/dkv/content/uebertierartliche_abteilungen/anaesthesiologie/

***Prof. Dr. rer. nat., Vetsuisse-Fakultät Bern, Zentrum für Fisch- und Wildtiermedizin (FIWI), <http://www.vetsuisse.unibe.ch/fwi/>

****Prof. Dr. vet. med., Vetsuisse-Fakultät Bern, Institut für Parasitologie, <http://www.vetsuisse.unibe.ch/ipa/>

lagenforschung, zum Beispiel im Rahmen der Entwicklung neuer Ansätze und Indikatoren zur Beurteilung von Leiden und Wohlbefinden bei Tieren. In zwei Bereichen – bei der Entwicklung tiergerechter Haltungssysteme und beim Refinement von Tierversuchen – werden ausgehend von wissenschaftlichen Grundlagen auch konkrete, praxistaugliche Lösungen angestrebt. Dies geschieht nicht zuletzt durch gezielte Zusammenarbeit mit den Behörden und den Branchen der Tierhaltenden.

3. Tiergerechte Haltung von Nutztieren

Eine besondere Rolle bei der Forschung zur Etablierung verhaltensgerechter Haltungssysteme spielt deshalb das Forschungszentrum für tiergerechte Haltung: Geflügel und Kaninchen am Aviforum¹ in Zollikofen (ZTHZ). Das ZTHZ wird gemeinsam vom BLV und von der Abteilung Tierschutz der Vetsuisse-Fakultät Bern betrieben und dient der Beschaffung wissenschaftlicher Grundlagen zur tiergerechten Haltung sowie zur Unterstützung des Prüf- und Bewilligungsverfahrens für Aufstallungssysteme und Stallrichtungen für Hausgeflügel und Hauskaninchen. Die Forschung beruht auf einer engen Zusammenarbeit mit den Behörden sowie mit Vertreterinnen und Vertretern der Branche. Dadurch soll gewährleistet werden, dass relevante Probleme in der Praxis frühzeitig erkannt und in der Forschung aufgegriffen werden können. Umgekehrt sollen neue Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung möglichst rasch in die Praxis übertragen werden.

Diese Forschungsstrategie widerspiegelt sich auch in der Infrastruktur. Für die Grundlagenforschung steht ein Versuchsstall zur Verfügung, der für experimentelle Untersuchungen nach Bedarf flexibel eingerichtet werden kann. Bevor neue Ideen und Erkenntnisse in der Praxis angewendet werden, werden diese in einem zweiten Schritt zuerst in praxisähnlichen Versuchsställen des Aviforums getestet. Erst wenn sich ein neues Verfahren unter diesen Bedingungen bewährt hat, wird in einem dritten Schritt in landwirtschaftlichen Betrieben überprüft, ob es auch unter realen Produktionsbedingungen funktioniert (Abb. 1).

Im Zentrum der derzeitigen Forschungen am ZTHZ stehen Untersuchungen zu den Ursachen und zur Prävention von Brustbeinfrakturen bei Legehennen sowie zur Gestaltung erhöhter Sitzgelegenheiten für Legehennen und Masteltern. Bei den Kaninchen steht seit längerem die Etablierung funktionierender Gruppenhaltungssystemen im Fokus, aber auch die

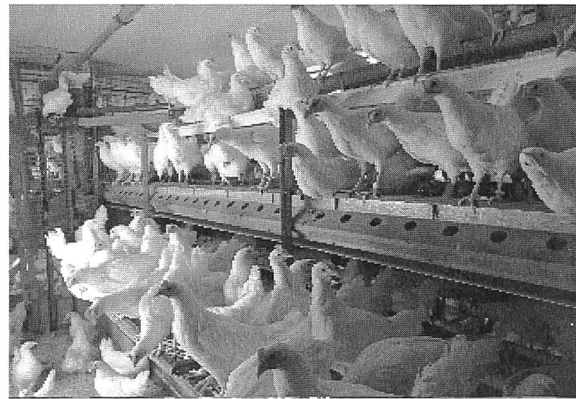


Abbildung 1. Versuchsstall für Hennen.

Optimierung der Bodengestaltung zur Vermeidung von Fussballengeschwüren (Pododermatitis).

4. Refinement von Tierversuchen

Ein zweiter grosser Forschungsbereich, bei dem das gesamte Spektrum von der Grundlagenforschung bis zur Anwendung abgedeckt wird, betrifft das Refinement von Tierversuchen auf der Grundlage des 3R Konzepts (siehe unten). Dabei stehen zwei Aspekte im Vordergrund: eine möglichst tiergerechte Haltung der Versuchstiere und die Verbesserung der Aussagekraft von Tierversuchen. Mithilfe namhafter Förderbeiträge vom Europäischen Forschungsrat (ERC), vom Schweizerischen Nationalfonds (SNF) und vom BLV werden hier momentan mehrere grosse Projekte gleichzeitig bearbeitet.

So wird zum Beispiel an Mäusen und unter Einbezug experimenteller Versuche und Computersimulationen systematisch untersucht, wie sich verschiedene Umweltfaktoren auf das Wohlergehen der Tiere und auf die Reproduzierbarkeit von Tierversuchen auswirken. Die Ergebnisse sollen neue Ansätze liefern, mit denen einerseits die Lebensqualität der Versuchstiere verbessert und andererseits die Anzahl Tiere pro Tierversuch verringert werden können. (Abb. 2)

Zahlreiche neuere Studien deuten zudem darauf hin, dass die Einhaltung wissenschaftlicher Qualitäts-



Abbildung 2. Käfig für Labormäuse.

¹ Das Aviforum in Zollikofen ist das Kompetenzzentrum der schweizerischen Geflügelwirtschaft in den Bereichen Bildung, Forschung und Dienstleistungen mit eigenem Versuchs- und Produktionsbetrieb. Siehe auch: www.aviforum.ch

standards im Rahmen von Tierversuchen erstaunlich mangelhaft ist, und stellen damit den Nutzen und die ethische Vertretbarkeit der Tierversuche in Frage. Dazu wird eine systematische Analyse der Situation in der Schweiz durchgeführt, wobei der gesamte Prozess von der Antragstellung über die Durchführung von Tierversuchen bis zur Publikation der Ergebnisse unter die Lupe genommen wird, um Mängel zu erkennen und gezielt wirksame Massnahmen zu deren Behebung auszuarbeiten.

5. Das 3R Konzept

Das 3R Konzept (Replace, Reduce, Refine/ Vermeiden, Vermindern, Verbessern) wurde im Jahre 1959 vom Zoologen William M. S. Russel und dem Mikrobiologen Rex L. Burch mit der Veröffentlichung des Buches «Principles of Humane Experimental Technique» ins Leben gerufen. Das 3R Konzept beruht auf der Fähigkeit einer mitfühlenden Haltung gegenüber einer anderen Spezies und ist nicht gegen Tierversuche *per se* gerichtet, aber wo immer möglich sollen diese durch *in vitro* Methoden ersetzt werden. Wenn Tierversuche unvermeidbar sind, sollen so wenig Tiere wie möglich eingesetzt werden, und diese sollen mit dem grössten möglichen Respekt behandelt werden. Das 3R Konzept basiert auf wissenschaftlichen Prinzipien, und die 3R Prinzipien werden heute weltweit von Behörden, Industrie, Universitäten und auch dem Tierschutz unterstützt und in Gesetzen, Verordnungen, Richtlinien und Positionspapieren festgehalten und dokumentiert.

So ist das 3R Konzept auch im Tierschutzgesetz (TschG) verankert: «Tierversuche, die dem Tier Schmerzen oder Leiden zufügen, es in Angst versetzen, sein Allgemeinbefinden erheblich beeinträchtigen oder seine Würde in anderer Weise missachten, sind auf das unerlässliche Mass zu beschränken» (Art. 17, TschG vom 16.12.2005). Der Experimentator soll also die Anzahl verwendeter Tiere minimieren, ohne jedoch die Aussagekraft des Experimentes zu schmälern. Ausserdem müssen aus einem Versuch so viele Informationen wie möglich gewonnen werden. Auch der Aspekt des Refinement ist im TschG verankert: «Schmerzen, Leiden, Schäden, Angst dürfen nur zugefügt werden, soweit dies für den Zweck des Tierversuchs unvermeidlich ist» (Art 20, TschG), und «verursachen Eingriffe beim Tier mehr als geringfügige Schmerzen, so dürfen sie, soweit es die Zielsetzung zulässt, nur unter lokaler oder allgemeiner Schmerzausschaltung und mit ausreichender Schmerzbekämpfung vorgenommen werden» (Art. 135.5, TschV vom 23.4.2008.). Steht eine Ersatzmethode zur Verfügung, dann ist kein Tierversuch erlaubt, denn die Experimentatoren müssen belegen, dass das Versuchsziel mit Verfahren ohne Tierversuche, die nach

dem Stand der Kenntnisse tauglich sind, nicht erreicht werden kann. Trotz dieser gesetzlichen Grundlage ist das 3R Konzept in der biomedizinischen Forschung, vor allem auf Universitätsebene, noch nicht endgültig angekommen, und es besteht dringender Nachholbedarf.

6. Die Stiftung Forschung 3R und die Vetsuisse-Fakultät

Tierversuche sind ein unerlässlicher Bestandteil in der biomedizinischen Grundlagen- und anwendungsorientierten Forschung, in der Verhaltensforschung, Toxikologie und Verträglichkeitsprüfung. Dabei wird der grösste Teil der Versuche mit kleinen Nagern, also Mäusen und Ratten, durchgeführt. Obwohl dies oft mit einem beachtlichen Wissensgewinn einhergeht, gibt es auch fragwürdige Experimente an Labortiermodellen, deren Resultate kaum auf den eigentlichen Zielorganismus, also eine völlig andere Tierspezies oder den Menschen, übertragen werden können. Die Stiftung Forschung 3R fördert Forschungsprojekte, die zum Ziel haben, Alternativmethoden zu Tierversuchen zu entwickeln. In Frage kommen Projekte, die geeignet sind, bestehende Tierversuche zu ersetzen, den Tierverbrauch zu vermindern oder Verfahren zu verbessern, um die Belastung der Tiere zu verringern oder die Aussagekraft der Versuchsergebnisse zu verbessern. Die Stiftung Forschung 3R wurde 1987 gegründet, und setzt sich für die Umsetzung und Verbreitung der 3R-Grundsätze ein. Sie unterstützt vordringlich Projekte zur Erforschung neuer Methoden oder zur Weiterentwicklung und Validierung bekannter Methoden, welche im Sinne der 3R gegenüber der heutigen Tierversuchspraxis Verbesserungen versprechen. Die Trägerschaft der Stiftung 3R sind der Verband der forschenden pharmazeutischen Firmen der Schweiz (Interpharma), die parlamentarische Gruppe für Tierversuchsfragen, und die Stiftung Animal Free Research. Eine Gruppe von Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen aus verschiedenen Fachrichtungen begutachtet jährlich eingehende Projekte, und bisher wurden aus ca. 450 Projektvorschlägen 130 Anträge unterstützt. Die dafür benötigten finanziellen Mittel werden vom BLV und der Interpharma zur Verfügung gestellt. Die von der Stiftung Forschung 3R unterstützten Forschungsaktivitäten haben mitgeholfen, die Zahl der Tierversuche in der Schweiz wesentlich zu senken sowie bessere oder neue Methoden zu entwickeln.

Die Vetsuisse-Fakultät hat mit ihren Projekten zum Erfolg der Stiftung Forschung 3R beigetragen. Insgesamt sind bisher rund 17 Projekte finanziert worden. In jüngerer Zeit bearbeitete Projekte betreffen Ersatzmethoden, die zur Reduktion von Tierver-

suchszahlen beitragen können. Zum Beispiel gelang es dem Team von Anna Oevermann am Departement für klinische Forschung in Bern, neuronale organotypische Gewebeschnittkulturen zu etablieren. So ist es jetzt möglich, spongiforme Enzephalopathien bei Wiederkäuern (z. B. Listerien, BSE, Prionen) ohne Einsatz von Tierversuchen zu erforschen. Die Entwicklung dieses Kulturmodells erfolgte unter Verwendung von Tieren vom Schlachthof. Ein weiteres Projekt, welches von Joachim Frey vom Institut für Bakteriologie in Bern bearbeitet wird, befasst sich mit der Entwicklung eines *in vitro* Potency-Tests für die Qualitätskontrolle von *Clostridium chauvoei* Vakzinen, welcher den Test in Meerschweinchen ersetzen kann. An der Vetsuisse-Fakultät in Zürich entwickelte Regina Hoffmann-Lehmann eine Kulturmethode für hämotrophische Mykoplasmen, welche bis anhin nur im Tiermodell gezüchtet werden konnten. Omolara Ogunshola an der Vetsuisse-Fakultät in Zürich etablierte ein multizelluläres 3-dimensionales *in vitro* Model, welches die Blut-Hirn-Schranke simuliert und vielseitig einsetzbar ist. Ein *ex-vivo* Rattenherzmodell, welches eine ganze Reihe von Versuchen ersetzen kann, wurde von Dr. Anna Bogdanova vom Institut für Veterinärphysiologie Zürich entwickelt. Weitere Projekte befassten sich mit der Etablierung von *in vitro* Kulturmodellen für bestimmte Stadien von einzelligen Parasiten, *Cryptosporidium parvum* (Alexander Mathis, Zürich) und *Neospora caninum* (Andrew Hemphill, Bern). Zwei weitere, kürzlich fertig gestellte, Projekte sollen nachfolgend kurz vorgestellt werden.

7. 3R - Replace, reduce, REFINE: Fortschritte in der Schmerzforschung verbessern die Bedingungen von Versuchs-Schafen im Sinne von 3R

Für das Projekt mit dem Titel «Improved perioperative analgesia and reduced stress during recovery for the experimental animal: ultrasound-guided sciatic and femoral nerve block in sheep and quantitative assessment of block quality» haben Helene Rohrbach (Vetsuisse-Fakultät Bern) und Urs Eichenberger (St. Anna Spital, Luzern) 2010 einen Förderungsbetrag der Stiftung Forschung 3R erhalten.

Hintergrund des Antrages war die Tatsache, dass in der Schweiz jedes Jahr rund 800 Schafe und in Europa rund 40'000 Nutztiere für orthopädische Studien und andere experimentelle Zwecke operiert werden. Denn gerade das Knie von kleinen Wiederkäuern weist grosse Ähnlichkeiten mit humanen Strukturen auf. Die Möglichkeiten, diese Versuche durch Computersimulationen zu ersetzen, sind bis heute nur sehr beschränkt. Die Eingriffe sind jedoch oft sehr invasiv und für die Tiere mit entsprechenden Schmerzen verbunden. Gleichzeitig ist die Evaluation

von Schafen sehr schwierig, denn Schafe sind stoische Tiere, welche erst bei sehr starkem Unwohlsein eine Änderung des Verhaltens zeigen. Dieser Umstand lässt vermuten, dass ein Grossteil der Tiere nur ungenügend mit Schmerzmitteln therapiert wird, obwohl die involvierten Tierärztinnen und Forscher sich grosse Mühe geben, die ihnen anvertrauten Tiere adäquat zu behandeln.

Die experimentellen Eingriffe werden unter Allgemeinanästhesie durchgeführt. Trotzdem ist die Schmerztherapie während der Operation wie auch während der frühen post-operativen Phase von zentraler Bedeutung. Denn obwohl die Tiere während der Anästhesie keine Wahrnehmung haben, führen die chirurgisch induzierten Schmerzen zu einer Aktivierung des nozizeptiven Systems. Während der Anästhesie führt eine Stimulation des sympathischen Nervensystems zu einer Erhöhung des Bedarfs an Anästhetika. Nach dem Eingriff können persistierende Schmerzen auftreten, welche das Allgemeinbefinden der Tiere stark beeinträchtigen. Dieses Projekt hatte deshalb zum Ziel, die Tiere besser und effizienter mit Schmerzmitteln zu versorgen. Mit einer Injektion von Lokalanästhetika an entsprechende Nerven kann eine ganze Körperregion unempfindlich gemacht werden (Regionalanästhesie), was sich positiv auf den Zustand des Tieres während der Anästhesie auswirkt. Aufgrund der langen Wirkung der injizierten Lokalanästhetika wird gleichzeitig das Wohlbefinden während der Aufwachphase verbessert.

Doch wie kann ein Lokalanästhetikum zuverlässig zu den Nerven gebracht werden, ohne dass der Nerv geschädigt wird? Von den verschiedenen Methoden bietet die Ultraschalltechnik zurzeit die beste Möglichkeit, denn auf diese Weise können der Nerv wie auch die Nadel sichtbar gemacht werden und die Verteilung des Lokalanästhetikums kann in Echtzeit verfolgt werden.

Eine effiziente Ausschaltung der Schmerzempfindung am Hinterbein des Schafes verlangt eine Injektion an den Ischiadicus- und den Femoralisnerv. Deshalb wurden in einem ersten Schritt mögliche Zugänge für eine Regionalanästhesie am Ischiadicus- und am Femoralisnerv evaluiert und die entsprechenden Injektionen an beiden Nerven bei Schafkadavern erfolgreich getestet.

Gleichzeitig wurde die Physiologie des Rückziehreflexes (nociceptive withdrawal reflex model; NWR) beim Schaf evaluiert. Dieses nicht-invasive Modell eignet sich sehr gut zur objektiven Evaluation der Schmerzempfindung (Nozizeption), was zuvor schon

bei zahlreichen Tierarten wie auch beim Menschen gezeigt worden war. Mit einer elektrischen Stimulation eines sensiblen Nervs wird ein Schmerz simuliert, welcher mittels Messung der Muskelkontraktion (Elektromyographie) an verschiedenen Muskeln der entsprechenden Gliedmassen quantifiziert wird. Mit der gleichzeitigen Evaluation des Verhaltens des Tieres wird eine sehr umfangreiche Erfassung der experimentell induzierten Schmerzempfindung möglich.

In einem nächsten Schritt wurde bei gesunden Schafen ein Lokalanästhetikum unter Ultraschallkontrolle an den Ischiadicusnerv injiziert und die Dauer wie auch das Ausmass der Wirkung wurden mittels NWR Modell in Kombination mit anderen Methoden evaluiert. Dabei hat sich gezeigt, dass diese Art der Schmerzausschaltung je nach Dosis während mehrerer Stunden zu einer sehr zuverlässigen Schmerzausschaltung am Hinterbein führt. Auch hat sich das NWR Modell zur Evaluation der Medikamentenwirkung sehr bewährt. Trotzdem weiss man von anderen Tierarten, dass für einen Eingriff beide Nerven ausgeschaltet werden müssen.

Was fehlt? Das letzte Puzzleteil wird dieses Jahr hinzugefügt, indem Schafen, welche zu experimentellen Zwecken am Hinterbein operiert werden, vor dem Eingriff ein Lokalanästhetikum an den Ischiadicus- und den Femoralisnerv injiziert wird. Erst dann wird sich zeigen, ob die Tiere während und auch nach dem Eingriff tatsächlich schmerzfrei sind.

8. 3R – Replace, REDUCE, refine: *in vitro*-Methoden zur Reduktion von toxikologischen Tests mit Tieren – das Beispiel der Bestimmung der Bioakkumulation von Chemikalien in Fischen

Durch menschliche Tätigkeiten gelangen zahlreiche Chemikalien (weit über 100 000 Industrie- und Haushaltschemikalien, Biozide, Kosmetik-Inhaltsstoffe, Pharmazeutika, etc.) in die Umwelt und können dort nachteilige Effekte auslösen. Zum Schutz der Umwelt müssen Chemikalien daher auf ihre Toxizität gegenüber Tieren geprüft werden. Traditionellerweise werden hierfür *In-vivo*-Testverfahren eingesetzt, beispielweise der akute Letalitätstest, bei dem die Konzentrationen einer Chemikalie gemessen werden, die innerhalb eines gegebenen Zeitraums (meist 48–96 Stunden) 50% der Versuchstiere tötet. Die Prüfverfahren sind vom Gesetzgeber vorgeschrieben, sowohl in der Schweiz wie auch international, und sie müssen zwingend von den Herstellern der Chemikalien durchgeführt werden.

Eine für die toxische Wirkung von Chemikalien wichtige Eigenschaft ist ihre Fähigkeit, sich in Lebe-

wesen anzureichern, ein Prozess, der als Bioakkumulation bezeichnet wird. Je stärker sich ein Stoff in Tier und Mensch anreichert, desto wahrscheinlicher ist es, dass er toxische Wirkungen auslöst (gemäss Paracelsus: «die Dosis macht das Gift»). Die Bioakkumulation von Chemikalien in aquatischen Organismen wird in der Regel mit Hilfe eines Fischtestes bestimmt. Bei diesem Test, der durch die Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) standardisiert und international harmonisiert ist, werden eine grosse Zahl von Fischen (> 100) über etwa 2 Monate verschiedenen Konzentrationen der Testsubstanz ausgesetzt und anschliessend wird die Anreicherung des Stoffes im Fisch gemessen. In Abhängigkeit von der Höhe der Bioakkumulation kommt es zur Einschränkung von Zulassung und Verwendung des Stoffes, was bis zum totalen Verbot reichen kann. Berechnungen der EU zufolge müssen in den nächsten Jahren für die Durchführung von Bioakkumulationstests mehr als 300 000 Fische eingesetzt werden. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob es möglich ist, alternative Prüfverfahren zu entwickeln, die die Bioakkumulation ohne («replace») oder zumindest mit deutlich weniger Tieren («reduce») bestimmen können.

Das von der Stiftung 3R am Zentrum für Fisch- und Wildtiermedizin (FIWI) der Vetsuisse-Fakultät geförderte Forschungsvorhaben hatte zum Ziel, einen *in vitro*-Test zur Reduktion resp. zum Ersatz des Bioakkumulationstests mit Fischen zu etablieren. Zum Erreichen dieses Ziels war es wichtig, zu überlegen, welche Vorgänge die Bioakkumulation steuern. Das sind im Wesentlichen zwei Prozesse: Zum einen diffundieren Chemikalien passiv aus dem Wasser in den Organismus; dieser Verteilungsprozess folgt physikochemischen Gesetzmässigkeiten und kann mittels Computermodellen berechnet werden. Zum anderen wird die Bioakkumulation durch einen biologischen Prozess bestimmt, bei dem der Organismus die aufgenommenen Chemikalien enzymatisch umwandelt («metabolisiert»), und anschliessend aus dem Körper ausscheidet. Dieser Prozess führt zu einer Reduktion der Anreicherung von Fremdstoffen im Körper. Die Bedeutung des Metabolisierungsprozesses mag am Beispiel von Pharmazeutika verdeutlicht werden: Ohne die Fähigkeit, Arzneimittel umzubauen und anschliessend auszuschleiden, würden sämtliche von uns im Laufe des Lebens eingenommenen Arzneimittel bzw. deren Wirkstoffe für immer in unserem Körper verbleiben und zu einer hohen Bioakkumulation führen. Bei Wirbeltieren, einschliesslich Fischen, findet dieser Umwandlungsprozess vor allem in der Leber statt; je stärker die Leber einen Fremdstoff metabolisiert, also je höher die Umwandlungsrate ist, desto geringer ist die Bioakkumulation

des Stoffes im Organismus. Das führt zu der Frage, ob es möglich ist, die Umwandlungsrate von Chemikalien mit Hilfe von Leberzellen *in vitro* zu messen und daraus die Bioakkumulation der Stoffe zu berechnen. Genau diese Fragestellung war Gegenstand des 3R-geförderten Forschungsvorhabens: Zunächst wurde ein Verfahren etabliert, um Leberzellen aus euthanasierten Fischen zu isolieren. Danach wurde ein Protokoll entwickelt, um die Metabolisierungsrate von Chemikalien in den isolierten Leberzellen zu messen. Und schliesslich wurde ein physiologisches Modell eingesetzt, welches erlaubt, aus den *in vitro* gemessenen Umwandlungsraten die Bioakkumulation des Stoffes im intakten Fisch zu berechnen.

Die Ergebnisse des Projektes zeigten, dass das *in vitro*-Verfahren zu guten Vorhersagen der *In-vivo*-Bioakkumulation der untersuchten Stoffe führt. Der *in vitro*-Test bietet sich damit als geeignete Alternative zum Fischtest an. Für die Prüfung eines Stoffes würden statt wie bisher mehr als 100 Fische pro Test nur noch einige wenige Fische zur Isolierung der Leberzellen benötigt, was zu einer massiven Reduktion der Versuchstierzahlen führen würde.

Die technische Entwicklung eines *in vitro*-Tests ist jedoch nur der erste Schritt zur Reduktion oder zum

Ersatz eines -Testverfahrens. Zusätzlich muss auch nachgewiesen werden, dass der alternative Test standardisierbar und reproduzierbar ist. Der Test muss, unabhängig davon, in welchem Labor er durchgeführt wird, zu vergleichbaren Ergebnissen führen. Üblicherweise wird dies im Rahmen einer «Ringstudie» untersucht, bei der verschiedene Labore dieselben Stoffe nach einem einheitlichen Protokoll untersuchen und anschliessend die Ergebnisse vergleichen. Eine erste Vergleichsstudie – unter Beteiligung eines amerikanischen Industrielabors, eines amerikanischen Regierungslabors, eines deutschen Anwenderlabors und des Labors am Zentrum für Fisch- und Wildtiermedizin in Bern – wurde bereits durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen eine gute Inter- und Intra-Labor-Reproduzierbarkeit der *in vitro*-Testergebnisse. Derzeit wird von der OECD eine zweite Ringstudie organisiert, an der insgesamt 10 Laboratorien beteiligt sind. Sollte auch diese Studie zu einem positiven Ergebnis führen, wären damit die Voraussetzungen für die Anerkennung und Zulassung des Tests durch die Behörden geschaffen. Einige Industriefirmen haben bereits begonnen, den *in vitro*-Test als Alternative zum Fischtest einzusetzen. ■