



D: Bremen auf der Suche nach dem Konsens

Die Ethik der Tierversuche in Theorie und Praxis
Bremen, 2.3.2006

Ein Dialog zwischen „Denkern“ und „Machern“ hätte es werden sollen, das war der Wunsch von **Reinhard X. Fischer**, Konrektor für Forschung, und **Dagmar Borchers**, Angewandte Philosophie der Universität Bremen. Vormittags wurde von Philosophen eine generelle Einschätzung der Situation erwartet, nachmittags sollten die Praktiker, also diejenigen, die direkt mit der Planung, Genehmigung und Durchführung von Tierversuchen befasst sind, ihre Sicht des Status quo und mögliche Verbesserungen vorschlagen. Konsensfindung war angesagt.

Das Gute vorweg: Das Symposium war sehr gut organisiert wenn auch mittelmässig besucht, in Bremen ist man der Debatte um Tierversuche wohl etwas müde geworden. Aufbruchstimmung, auch wenn immer wieder angemahnt, kam keine auf, eher war Resignation zu spüren. Und zwar bei allen Beteiligten. Aber der Reihe nach.

Dieter Birnbacher vom Philosophischen Institut der Universität Düsseldorf sprach einleitend klare Worte. Es sei die Instrumentalisierung als solche, die Achtung und Würde der Tiere verletze. Um die Grenze zum Frevelhaften nicht zu überschreiten, sei ein Abwägungsgebot zwingend. Dabei könne man das Fairnessprinzip von Ursula Wolf in Betracht ziehen. Die Anstössigkeit bei Tierversuchen läge demnach bei der aktiven und bewussten Leidenszufügung, diese sei sehr viel bedenklicher als das blosse „Zulassen“ von Leiden. In jedem Fall müsse eine Obergrenze der Belastung festgeschrieben werden. Dass Menschen ihresgleichen in der Sympathieskala den Tieren vorzögen, sei zwar natürlich, aber deshalb noch lange nicht korrekt. Insbesondere in der Grundlagenforschung müssten strengere Massstäbe angelegt

werden als bei anderen Versuchen. Die Schweregrade 3 und 4 des amerikanischen Belastungskatalogs sollten in der Grundlagenforschung nicht erlaubt sein, das deutsche Tierschutzgesetz neige sowieso dazu, die Grundlagenforschung zu privilegieren. Birnbacher spielte dabei auf den Satz 2 in § 7(3) TierSchG. an.

Dass sich in der anschliessenden Diskussion dagegen sofort Widerstand regte, war vorauszusehen. In keinem Fall dürfe die Grundlagenforschung benachteiligt werden, und schon fast gebetsmühlenhaft wurden Errungenschaften aufgezählt, die eher zufällig in „zweckfreien“ Tierversuchen entdeckt worden wären, zum Beweis, dass auch das einfachdrauflos-Forschen Früchte bringen könne. Besonders ein Diskussionsteilnehmer, **Hans Flohr** von der Universität Bremen, liess bereits zu diesem Zeitpunkt erkennen, dass er von einer „Konsens-Veranstaltung“ überhaupt nichts hielt. Er brachte die Geschützte der Grundlagenforschung in Stellung und liess so manchen Kalauer ab, was eine ernsthafte Diskussion kaum zulies (Zitat: Müssen wir demnächst auch noch unsere PCs anästhetisieren?). Auch **Hansjoachim Hackbarth** vom Institut für Tierschutz und Verhalten der tierärztlichen Hochschule Hannover machte deutlich, dass er eine Sonderbehandlung der Grundlagenforschung nicht nachvollziehen könne.

Jörg Luy, Institut für Tierschutz und Tierverhalten der Freien Universität Berlin, erläuterte den aus dem gesellschaftlichen Wertewandel der vergangenen Jahrzehnte resultierenden, bislang nicht erledigten Arbeitsauftrag an die Hochschuleethik. Gegenwärtig scheitere die Umsetzung des Tierschutzgesetzes in allen Bereichen, die lediglich über unbestimmte Rechtsbegriffe auf das sittlich Falsche verweisen. Die Ethik tue sich

schwer mit der Normenbegründung im Bereich des Tierschutzes; gleichwohl sei sie doch verpflichtet, diesen gesellschaftlichen Auftrag abzuwickeln. Indem der Gesetzgeber Formulierungen wie die Forderung nach Einführung eines „ethischen Mindestmaßes“ (BT Dr 14/8860 zur Staatszielbestimmung Tierschutz oder die „wissenschaftlich begründet darzulegende ethische Vertretbarkeit“ (§ 8 Abs. 3 in Verbindung mit § 7 Abs. 3 TierSchG) verwende, sei – mangels Alternativen – klar, dass die konkreten Kriterien von der Hochschuleethik bestimmt werden müssten. Er führte aus, dass im angesprochenen Bereich weder die praktische Umsetzung des Tierschutzgesetzes noch die Aktivitäten der Hochschuleethik den gesellschaftlichen und politischen Willensbekundungen angemessen sind. Seines Erachtens könne zusätzlich zu der von Dieter Birnbacher dargelegten ethischen Begründung auch auf den bei der Verfassungsänderung bekundeten, gesetzgeberischen Willen (s.o.) rekurriert werden, um zu fordern, dass der bereits angesprochene Satz 2 von § 7 (3) TierSchG ersatzlos zu streichen sei. Ein Vorschlag, der erwartungsgemäss auf wenig Gegenliebe bei den anwesenden Vertretern der tierexperimentellen Biowissenschaften stiess. Mangels inhaltlicher Füllung durch die Ethik sei derzeit auch der Zentralbegriff des deutschen Tierschutzgesetzes, der „vernünftige Grund“, kaum für die ethische Grenzziehung innerhalb von primär legalen Nutzungszwecken zu gebrauchen. Luy charakterisierte das deutsche Tierschutzgesetz deswegen praktisch als ein „Gesetz zur Definition zulässiger Tiernutzungszwecke“. Ein weiteres Versagen der Ethik sah er darin, dass sie insbesondere gegenüber Naturwissenschaftlern nicht ausreichend auf die unstrittige,



überindividuelle Gültigkeit ethischer Normen im Hinblick auf Tiere hinweise. Dass es verschiedene Ethiken gäbe, von denen sich jeder eine ihm gerade passende aussuchen könne (er spielte damit auf einen anwesenden Wissenschaftler an), werde unter Ethikern als unzutreffend bewertet. Sein optimistisches Fazit war, dass alle angeführten Defizite im Prinzip im interdisziplinären Dialog abgebaut werden könnten, wenn man nur wollte.

Auch das Statement von **Klaus-Peter Rippe** (Ethik im Diskurs GmbH, Zürich) vermochte die verhärteten Fronten kaum aufzuweichen, obwohl er sich strikt möglicher Provokationen enthielt. Aber schon seine Vermutung, dass in der Grundlagenforschung nun einmal ganz natürlich die Chancen für einen biomedizinischen Fortschritt geringer seien als in der angewandten Forschung und dies im Abwägungsprozess auch berücksichtigt werden müsse, veranlasste weitere Zwischenrufe. Auch dass ein Schweregrad "3+" eingeführt werden müsse, also eine Belastungsstufe, die in keinem Fall und auch nicht bei grössten Vorteilen für den Menschen toleriert werden dürfe, fand keine Gnade. Einzig seine Forderung, dass stets und überall eine Einzelfallprüfung vorgenommen werden müsse, blieb unwidersprochen. Rippe stellte die Sonderstellung des Menschen noch einmal heraus: Versuche an Menschen (ohne deren Zustimmung) würden sich verbieten, weil durch die Menschenrechte eine Güterabwägung nicht erlaubt sei. Diese intellektuelle Sonderstellung des Menschen bedeute jedoch nicht automatisch auch eine moralische Sonderstellung. Die Diskussion um eine Belastungsbegrenzung bei Tierversuchen würde jedenfalls zeigen, ob der Mensch zur gebotenen Unparteilichkeit bei der Güterabwägung überhaupt fähig sei.

Dass auch hier Hans Flohr die Diskussion wieder zu dominieren versuchte, sei ein letztes Mal erwähnt. Für den Verfasser dieses Berichts, der über zehn Jahre Schweizer Gesprächskultur kennen lernen durfte, war der "Diskussionsverlauf" ab hier schlicht ätzend.

Erwin Lengauer vom Philosophischen Institut der Universität Wien bemühte sich, die so genannten Tierrechte zu entmystifizieren. In einer sehr abgehobenen Fachsprache, Nicht-Philo-

sophen kaum zugänglich, versuchte er darzulegen, dass "auch menschliche Embryonen keine Rechte haben könnten, genauso wenig, wie Tiere nicht *a priori* keine Rechte haben dürften". Wer direkte Interessen eines menschlichen Blastozysten in die Waagschale werfe, komme ohne die Einführung des – naturwissenschaftlich nicht fassbaren – Begriffs der "Seele" nicht aus.

Johann S. Ach (Centrum für Bioethik der Universität Münster) betitelte seinen Beitrag "Tierversuch und moralischer Individualismus". Er definierte gewisse Fixpunkte in der Diskussion, ohne die eine Konsensfindung ausgeschlossen sei. Diese wären: Unter bestimmten Voraussetzungen könnten Tierversuche nötig sein, eine bedingte Übertragbarkeit von Tierversuchsergebnissen müsse anerkannt werden, die 3R-Bemühungen müssten ausnahmslos anerkannt werden, und eine Güterabwägung müsste per Saldo für alle Betroffenen die beste Lösung ergeben. Als Hilfsmittel bei der Güterabwägung stellte Ach den Bateson-Cube vor und zitierte Bateson mit den Worten, dass "*bad science*" auch immer "*bad ethics*" bedeute. Allerdings betonte Ach auch, dass eine instrumentelle Notwendigkeit von Tierversuchen nicht gleichbedeutend mit deren moralischer Zulässigkeit sei. Bei der Beurteilung von Tierversuchen in der Grundlagenforschung sei ihm ein Verbot des Schweregrads 3 immer noch zu liberal. Zur Entrüstung anwesender Wissenschaftler erwog er, ohne direkte medizinische Relevanz seien Tierversuche ganz zu verbieten. Fazit seiner Aussagen: Tierversuche seien nicht grundsätzlich moralisch verwerflich, Einzelfallabwägungen seien in jedem Fall unerlässlich, Tierversuche an empfindungslosen Lebewesen seien unproblematisch, bei erheblicher wissenschaftlicher Qualität, vorausehbarem Nutzen und minimaler Belastung seien Tierversuche akzeptabel, Versuche an selbstbewussten Tieren dagegen seien immer unzulässig. Letztlich seien Tierversuche dann gerechtfertigt, wenn wir bereit wären, zum gleichen Zweck auch ein Experiment an einem Menschen durchzuführen. Jedenfalls stellten Tierversuche einen Testfall unserer menschlichen Unparteilichkeit dar.

Die folgende Diskussion war, wie leicht vorhersehbar, sehr emotionsgeladen. Hans

Flohr bestand darauf, dass sämtliche Anträge auf Versuchsgenehmigungen, die er in seiner jahrelangen Mitgliedschaft einer Tierversuchskommission gesehen hätte, stets perfekt und einwandfrei gewesen wären und nicht den geringsten Anhaltspunkt für unzulässige Handlungen geboten hätten, was **Heidmarie Ratsch** – die Fachreferentin der Berliner Genehmigungsbehörde – natürlich wiederum zu heftigstem Widerspruch herausforderte. Eine Dame aus dem Publikum schilderte Versuche mit 36 Hunden an der Universität Münster (gezielte Einleitung eines Herzinfarkts bei vorher transplantierten Herzen), die an Grausamkeit kaum überboten werden könnten, und berichtete von Mäusen, die durch Stromschläge bis zur völligen Erschöpfung in einem Laufrad zur Höchstleistung gezwungen würden. Dies sei ausserhalb aller Toleranzgrenzen und dürfe niemals von einem Konsens getragen werden. **Georg Kreiter** gab zu bedenken, dass die Forderung nach einem totalen Verbot von Tierversuchen in der Grundlagenforschung höchste Verunsicherung bei den Wissenschaftlern auslösen würde.

Man rettete sich in die Mittagspause.

Die Nachmittagssitzung der "Macher" begann mit einem Referat von **Wolfgang Löwer** vom Institut für Öffentliches Recht der Universität Bonn. Er schilderte von einem sehr legalistischen Standpunkt aus die Rechtssituation bei der Genehmigung von Tierversuchen. Das Staatsziel Tierschutz könne an dieser Praxis bis jetzt nicht das geringste ändern, da es keine Gesetzesänderung gegeben habe, und dies sei schliesslich Fakt und alles andere Wunschdenken. Er glaubt auch, dass Wissenschaftler grundsätzlich vor der Besserwisseri so mancher Genehmigungsbehörde geschützt werden müssten (Applaus).

Heidmarie Ratsch vom Landesamt für Arbeitsschutz, Gesundheitsschutz und technische Sicherheit (in diesem Amt ist in Berlin die Genehmigungsbehörde für Tierversuche untergebracht) wurde gleich im Anschluss aufgefordert, die Problematik zu schildern, der sich eine solche Behörde täglich gegenüber gestellt sieht; sie wurde auch gebeten, auf Äußerungen von Herrn Löwer zu reagieren. Sie vertrat die Ansicht, dass der auch von Herrn Löwer zitierte Fall des

Verwaltungsgerichtsentscheid zum Verbot von Affenversuchen in Berlin (1992 Verbot, 1995 Entscheidung der Zulässigkeit) heute, nach Aufnahme des Tierschutzes als Staatsziel ins Grundgesetz, anders verhandelt würde. Zudem gäbe es handfeste Kriterien, deren Überprüfung die Aufgabe der zuständigen Behörden und der fachkompetent besetzten Tierversuchskommissionen sei: die Darlegung des aktuellen Erkenntnisstandes, die Unerlässlichkeit der beantragten Tierzahl (Biometrie), die Diskussion der Belastungen anhand der geplanten Eingriffe und Behandlungen, Schmerzbehandlung und Abbruchkriterien. Auf diesen Kenntnissen aufbauend, müsse letztendlich die ethische Vertretbarkeit der beantragten Tierversuche geprüft werden. Von Besserwisserei könne dabei keine Rede sein. Die Begründung der ethischen Vertretbarkeit leide oft darunter, dass die Belastung zu niedrig eingeschätzt, der Erkenntnisgewinn zwar betont, aber nicht gegen die Belastungen abgewogen wird, oder die geringen Belastungen hervorgehoben, aber nicht dem Erkenntnisgewinn gegenübergestellt werden. Auch die Anzahl der im Rahmen eines Versuchsvorhabens getöteten Tiere müssen bei der Diskussion berücksichtigt werden. Trotz vieler Mängel in den Anträgen, die zahlreiche Rückfragen zur Folge hatten, wurde seit 2002 in Berlin kein einziger Tierversuch wegen ethischer Nichtvertretbarkeit abgelehnt. Offene Fragen bestehen für Heidemarie Ratsch bei der Bestimmung der ethischen Grenzen des Handelns und der absoluten Leidensgrenze für Wirbeltiere, die nicht überschritten werden dürfe. Aber auch die Überprüfung der auf dem Papier so schön beschriebenen Maßnahmen zur Leidensbegrenzung durch Überwachungsbehörden oder Tierschutzbeauftragte scheint nicht immer ausreichend sichergestellt zu sein.

Hans-Joachim Bode von der Deutschen Forschungsgemeinschaft in Bonn betonte eingangs seines Referates, dass die DFG trotz ihrer Größe (man betreibe ein Büro mit 600 Mitarbeitern in Bonn) keine Behörde sei, sondern eine Selbstverwaltungsorganisation der Wissenschaft. Die DFG beanspruche für Fragen des Tierschutzes keine eigene Zuständigkeit. Man verlasse sich auf die Kompe-

tenz der lokalen Genehmigungsbehörden und setze bei den Wissenschaftlern voraus, dass sie loyal zum Tierschutzgesetz stünden. Bei Versuchen an Primaten bestehe man darauf, dass bei den Gutachtern mindestens ein Wissenschaftler sei, der selbst Erfahrung mit der Haltung und dem Experiment an Primaten habe. Prinzipiell würde die DFG eine freiwillige Selbstkontrolle bei den Wissenschaftlern einer überzogenen gesetzlichen Regulierung vorziehen.

Heinz Brandstetter, Präsident der Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS), wehrt sich gegen die Bezeichnung seines Fachgebiets als Tierversuchskunde. Richtig müsse es Versuchstierkunde heißen, und diese wäre in erster Linie die Lehre von den Bedürfnissen der Versuchstiere. Im Rahmen des Lehrfaches Versuchstierkunde würden die Studenten aber auch mit den Möglichkeiten vertraut gemacht, Ersatzmethoden einzusetzen, wo immer dies möglich sei. Doch seien in erster Linie *Refinement*-Massnahmen das Kerngebiet, Methoden also, die zur Verminderung der Belastung im Tierversuch beitragen. Wie auch andere Tiere, die sich in der Obhut des Menschen befinden, seien Versuchstiere Nutztiere. Und Nutzen bedeute Verantwortung. Verantwortung nicht nur für die anvertrauten Tiere, sondern auch für den medizinischen Fortschritt heute und die nächste und übernächste Generation.

Vom Institut für Tierschutz und Verhalten der tierärztlichen Hochschule Hannover trug **Hansjoachim Hackbarth** seine Sicht der gegenwärtigen Situation im Tierversuchsbereich vor. Deutschland habe nun wirklich das mit Abstand beste und strengste Tierschutzgesetz der Welt, vielleicht die Niederlande und einige skandinavische Länder könnten da mithalten. In Richtung der Gäste aus der Schweiz fügte er an, dass das Schweizer Tierschutzgesetz mittlerweile völlig veraltet sei. Die Regelungen zur Leidensbegrenzung seien bestens eingespielt. Eine Begrenzung der Belastung in der Grundlagenforschung brauche es keinesfalls. Einmal dürfe die Grundlagenforschung nicht benachteiligt werden und darüber hinaus habe man ja noch die so genannten "humanen Endpunkte", die schlimmstes Leiden vermeiden würden. Gerade sei in Berlin am

Rande des Weltkongresses über Alternativmethoden ein sehr erfolgreiches Satellitensymposium zu diesen humanen Endpunkten durchgeführt worden.

Ebenfalls aus Hannover war ein Spezial-Chirurg für schwerste Brandverletzungen angereist, **Andreas Niederbichler**. Auf meinem Tagungsprogramm war er nicht erwähnt, und er hätte meiner Ansicht nach auch nicht unbedingt nachträglich "nominiert" werden müssen. Mit ungewöhnlich grauisigen Bildern von Brandverletzten, überwiegend Kindern, versuchte Niederbichler die Anwesenden von der Notwendigkeit von Tierversuchen zu überzeugen. Stil der 80er Jahre würde man sagen, aber offenbar immer noch erfolgreich. Zumindest einer Person im Publikum bekam der Vortrag jedoch überhaupt nicht, sie sank zusammen und musste betreut werden. Das war kein guter Beitrag, und es wären vielleicht auch einige Referenten nicht nach Bremen gekommen, wenn sie von dieser Inszenierung vorab gewusst hätten.

Zuletzt schilderte **Franz P. Gruber** vom Fonds für versuchstierfreie Forschung (FFVFF) in Zürich, Herausgeber der Zeitschrift *ALTEX*, seine Erfahrungen als Mitglied einer Tierversuchskommission von der ersten Stunde an (Gründungsmitglied der Kommission in Freiburg i.Br. seit 1987) und forderte Konsequenzen, um die Arbeit der Kommissionen effektiver zu gestalten: Geprüft würde auch nach der Aufnahme des Tierschutzes in das Grundgesetz nur die instrumentale Unerlässlichkeit eines Versuchs. Die finale Unerlässlichkeit dagegen bleibe nach wie vor in der Verantwortung der Antragsteller. Die Behörde bräuchte bessere Anleitungen, was von vorneherein abgelehnt werden müsse, z.B. erhebliche Belastung bei fehlender klinischer Relevanz. Oder anders ausgedrückt: Es sei Zeit, wie auch in der Schweiz schon geschehen, eine (freiwillige) Leidensbegrenzung in der Grundlagenforschung zu vereinbaren. Ausserdem müsse mehr Transparenz bei den Genehmigungsverfahren akzeptiert werden. Deutschland, Schweiz und Österreich seien Schlusslichter, was die Rechte der Bürger anbelange, amtliche Massnahmen in Erfahrung zu bringen. Zu fordern sei eine partielle oder vollständige Aufhebung des Amtsgeheim-



nisses – ein schreckliches Wort –, heute dürfe der Steuerzahler nicht erfahren wofür er bezahlt. Man müsse versuchen, die in Deutschland zum 1.1.2006 in Kraft getretenen Neuerungen (Informationsrecht der Bürger über amtliche Massnahmen) auch für die Arbeit im Tierschutzbereich zu nutzen. Zu diskutieren wäre auch, ob ein Versuchsregister wie bei Versuchen an Menschen helfen

könnte, die Wiederholung von Fehlversuchen, die ja niemals publiziert würden, zu verhindern.

Die Abschlussdiskussion wurde von wenigen Menschen dominiert, die an ihren eingefahrenen Argumenten festhielten, als hätte es die unterschiedlichen Vorträge nicht gegeben. Von den Referenten und der Referentin aufgeworfene Fragen wurden dabei kaum berücksichtigt.

Alles in allem gebührt den Veranstaltern ein ehrliches Lob für ihren Versuch, die Fronten aufzubrechen und wieder zu Konsens fördernden Gesprächen zu kommen. Bremen scheint jedoch für diesen Zweck wohl gerade ein ungeeignetes Pflaster in der Republik zu sein. Vielleicht sollten wir das Thema demnächst wieder an den wesentlich neutraleren Orten Bad Boll oder Linz diskutieren.

fpg

Stammzellforschung – Methoden, Tiermodelle und Versuchstierbelastung

4. Interdisziplinäre TIZ-BIFO Tagung
München, 15.-17. Februar 2006

Stammzellen sind faszinierend – sie können sich unbegrenzt vermehren und unter bestimmten Bedingungen zu spezifischen Gewebezellen ausdifferenzieren, verfügen somit über enormes regeneratives Potenzial, das man bspw. zum Ersatz von zerstörtem Gewebe nutzen könnte. Diese Eigenschaften machen, dass Stammzellen immer mehr zum Objekt der biomedizinischen Forschung werden. Dem wollten auch die Veranstalter der TIZ-BIFO Tagung Rechnung tragen, indem sie einem breiten Publikum die Bedeutung und Vielfalt der modernen Stammzellforschung unter wissenschaftlichen, versuchstierkundlichen und (tier)ethischen Gesichtspunkten näher bringen wollten. Schwerpunktthemen der Veranstaltung waren: Anwendung im Tiermodell, Möglichkeiten und Grenzen der Alternativmethoden, Tumor-Stammzellen, Versuchstierbelastung, Stammzelltherapie im Tiermodell und am Menschen.

Die Tagung stand unter dem Titel “Stammzellforschung – Methoden, Tiermodelle und Versuchstierbelastung”, wurde vom TierschutzInformationsZentrum für die Biomedizinische Forschung (TIZ-BIFO) organisiert und richtete sich explizit (auch) an die Tierschutzbeauftragten des Landes. Aus dieser Konstellation heraus hätte man erwarten dürfen, dass den tierschutzrelevanten Fragen im Zusammenhang mit der Stammzellforschung Schwerpunkt mässig Rechnung getragen wird. Von den knapp 30 Beiträgen hat sich

aber nur ein einziger explizit mit humanen Endpunkten, d.h. Überwachungsparametern und Abbruchkriterien beschäftigt (Ritskes-Hoitinga), und nur zwei Beiträge hatten ausschliesslich alternative Möglichkeiten zum Tierversuch, d.h. ein echtes *Replacement* zum Inhalt (Seiler, Mayer). Viele Beiträge haben (z.T. hochbelastende) Tiermodelle in den verschiedenen Forschungsrichtungen vorgestellt, ohne mit einem einzigen Wort auf die Belastungen und das Leiden der Tiere einzugehen und der Frage nachzugehen, was sich diesbezüglich verbessern liesse; z.T. wurde sogar über Mortalität gesprochen, als sei der spontane Tod der Versuchstiere der reguläre experimentelle Endpunkt. Wurden *in vitro* Versuche vorgestellt, wurde fast mantramässig angefügt, selbstverständlich müssten nun *in vivo* Experimente folgen; auch da wurden mit keinem Wort Tierbelastungen zukünftiger Modelle sowie deren mögliche Minimierung angesprochen. Gerade mal 2 Referenten haben überhaupt einen Bezug zum 3R Prinzip hergestellt.

Aus Tierschutzsicht ist dies sehr unbefriedigend, wurde doch der im Titel angekündigten Versuchstierbelastung in keiner Weise Rechnung getragen. Weder haben die Tierschutzbeauftragten erfahren, welcher Belastung die Tiere in den Versuchen ausgesetzt sind, noch wie diese Belastung verhindert oder vermindert werden kann (durch geeignete Abbruchkriterien und/oder Modifikationen des

Modells). Faktisch haben die Tierschutzbeauftragten für ihre praktische Tätigkeit aus dieser Tagung nichts mitnehmen können. Es scheint, dass der Tierschutz (insbesondere das 3R Prinzip) in gewissen Forschungskreisen immer noch keinen Eingang gefunden hat, was wir zutiefst bedauern. Sollte den Veranstaltern der Tierschutz wirklich am Herzen liegen, erwarten wir für zukünftige TIZ-BIFO Veranstaltungen, dass diesem ein angemessenes Gewicht zukommt.

Im Folgenden wird auf eine Auswahl der insgesamt 25 Referate eingegangen.

Zum Auftakt sinnierte **Max Klopfer** (Universität Augsburg) – als einziger philosophisch d.h. geisteswissenschaftlich orientierter Tagungsreferent – über ethische Aspekte bei Stammzellen in der Grundlagenforschung. Er erläuterte zwei unterschiedliche Definitionen des Personenbegriffs und die entsprechend strittige Frage, ob menschliche Embryonen bereits Personen und demzufolge für Forschungszwecke tabu sind. Er präsentierte sowohl ethische Argumente für als auch gegen die human-embryonale Stammzellforschung: Ethik des Heilens contra Ethik der Rechte oder therapeutischer Imperativ contra Unterlassungspflicht. Klopfer betonte, dass die Güterabwägung das (finale) Ziel der Heilung vieler Menschen gegen das (methodische) Mittel der Instrumentalisierung von Embryonen abzuwägen hat. Für eine Ablehnung der wissenschaftlichen

Nutzung von Embryonen leitete er zwei mögliche Argumentationslinien ab: Vorrang von Rechtspflichten vor Tugendpflichten oder Vorrang von Unterlassungspflichten vor Handlungspflichten. Klopfers persönliche Position in dieser eminent wichtigen und heiklen Frage kam nicht deutlich zum Vorschein, getreu der Maxime, dass Ethik Entscheidungshilfen liefern soll, aber nicht über Richtig und Falsch zu entscheiden hat.

Jochen Ringe (Charité-Universitätsmedizin Berlin) berichtete in seinem Beitrag über den Einsatz von mesenchymalen Stammzellen. Diese können sowohl *in vitro* als auch *in vivo* zu mesenchymalen Geweben wie Knochen, Knorpel und Fett differenzieren, was sie zu sehr interessanten Kandidaten für Anwendungen im *Tissue Engineering* macht. Bis anhin wurden vor allem im Kleintiermodell wie der Maus, der Ratte und dem Kaninchen mesenchymale Stammzellen zur Regeneration von Knochen-, Knorpel- und Sehnendefekten appliziert und auch deren Potenzial zur Regeneration von Myokardgewebe getestet. Ringe plädierte jedoch für den vermehrten Einsatz von Grosstieren, weil bei diesen Tierarten grössere Defekte setzbar sind, die Handhabbarkeit der Transplantate einfacher ist und die Bedingungen hinsichtlich der Belastungen der Transplantate realistischer sind. So wird bspw. das Göttinger Minischwein für Untersuchungen zur Regeneration von Mandibulardefekten (Schäden am Unterkiefer) eingesetzt. Weitere Tiermodelle für Untersuchungen von Knorpeldefekten sind die Ziege, das Schaf und der Hund.

Das regenerative Potenzial der Stammzellen in Kombination mit der Gentherapie – dies sieht **Carsten Rudolph** (Klinikum der Universität München) als viel- und erfolgsversprechende Strategie an, um Erbkrankheiten in Zukunft dauerhaft zu heilen. Zum humanen Surfactant Protein B Mangel z.B., einer Lungenkrankheit, die ohne Lungentransplantation tödlich verläuft, wird zurzeit im SP-B Mausmodell geforscht. Erste Untersuchungen in der Maus ergaben, dass die intravenöse Applikation zu einer besseren Integration des SP-B Gens in die Chromosomen führt als die Aerosolapplikation. Da die Integration des intakten Gens mittels *in vivo Imaging* überprüft werden kann, also zu je-

dem Untersuchungszeitpunkt das gleiche Tier verwendet wird, kann die Anzahl Tiere für diesen Integrations-Versuch reduziert werden.

Weil die Niere – ganz im Gegensatz zur Leber – keine Selbsterneuerung, d.h. keine mitotische Aktivität hat, können heute bei Nierenversagen einzig die Dialyse oder die Nierentransplantation das Leben des Patienten retten; die Dialyse ist aber extrem aufwändig und für die Patienten sehr belastend, und für eine gesunde Niere besteht eine jahrelange Wartezeit. Grosse Hoffnungen werden deshalb in die Stammzellforschung gesetzt, wo Untersuchungen im Gange sind, um aus Stammzellen funktionelles Nierengewebe herzustellen. **Will Minuth** vom Institut für Molekulare und Zelluläre Anatomie der Universität Regensburg stellte neue Daten vor, die zeigen, dass aus renalen Stammzellen polar differenzierte Tubuluselemente entstehen, und dass mit Hilfe von Aldosteron die Anzahl und Länge der generierten Tubuluselemente gesteigert werden kann. Obwohl diese Daten vielversprechend sind, stehen die Forschenden in der Entwicklung von funktionellem Gewebe aber noch in den Anfängen.

In drei Referaten wurde die höchst problematische, aber gleichzeitig hoffnungsvolle Verquickung von Stammzellen und Tumoren dargelegt. Im theoretischen Übersichtsreferat „Stammzellen in der Krebsforschung und Zelltherapie“ erläuterte **Ralf Huss** (Roche Diagnostics GmbH, Pharma Research) diese ambivalenten Zusammenhänge. Auf verschiedenen Wegen (u.a. wnt-Signaltransduktionsweg) können sich Stammzellen zu Tumorzellen entwickeln, die durch ungehemmte Proliferation, fehlende Kontaktsthemmung, fehlende Apoptose, Metastasierung und Gewebeinvasion gekennzeichnet sind. Dies macht Therapieansätze mit Stammzellen zu risikohaften Unterfangen, die darum noch kaum Eingang in die Klinik gefunden haben. Andererseits: Bestehende Tumoren „missbrauchen“ Stammzellen in verschiedener Weise für ihr eigenes Wachstum (u.a. zur Angiogenese), und aus diesem Grund eignen die Stammzellen sich besonders gut als Vehikel für eine Zell- und Gentherapie. Sie können als trojanisches Pferd in Tumoren infiltriert werden, und sind

sie z.B. mit gentechnisch eingebauten Suizidgenen versehen, lässt sich der Tumor elegant von Innen umbringen. Die Kombi-Strategie von Stammzell- und Gentechnik beflügelt die tierexperimentelle Krebsforschung und hat in Mäusen schon gute Ergebnisse gebracht.

Im Bereich der vielfältigen Krankheiten des Blutes versprechen sich die Forschenden viel vom Einsatz hämatopoetischer Stammzellen. **Johannes Schenkel** vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg berichtete über den Einsatz von transgenen Mäusen in der Erforschung der grundlegenden Mechanismen des hämatopoetischen Systems. So wird bspw. die Regulation der Produktion von Erythropoietin (EPO) im Tiermodell untersucht. EPO ist ein Körper-eigenes Hormon, das die Produktion der roten Blutkörperchen anregt. In der EPO-Forschung wird u.a. eine transgene Maus eingesetzt, die EPO überexprimiert. Auch für die Untersuchung der genetisch bedingten Leukämie (Chronische Myeloische Leukämie (CML)) wird mit einem transgenen Mausmodell gearbeitet. Diese Mäuse erkranken an akuter Leukämie und versterben nach 10-58 Tagen. Nebst den Vorteilen, die Mausmodelle mitbringen (viele Mutanten vorhanden, kurze Generationszeiten, Technologie der homologen Rekombination verfügbar), sieht Schenkel aber auch gewichtige Nachteile: Mäuse sind relativ weit weg vom Menschen, der genetische Hintergrund von Maus und Mensch unterscheidet sich, und es sind einfachere Modelle vorhanden (bspw. Fischmodelle).

Bei Verletzungen von Muskelfasern werden myogene Stammzellen, sogenannte Satellitenzellen aktiviert. Diese verschmelzen anschliessend als Myoblasten mit den vorhandenen Muskelfasern oder bilden neue Fasern aus. Fehlen diese Satellitenzellen, können Defekte nicht mehr behoben werden und das Muskelgewebe wird durch Bindegewebe ersetzt. An Beispielen zeigte **Rainer Marksteiner** (Innovacell Biotechnologie GmbH, Innsbruck) auf, welche Möglichkeiten und Grenzen hierfür Tiermodelle bieten. So hat Marksteiner am Rattenmodell zeigen können, dass durch die Verwendung von Myoblasten die Leistung des Herzens nach Herzinfarkt verbessert werden konnte. Die Tatsache, dass bei diesem Versuch 30% der



Ratten nach dem Herzinfarkt versterben, wurde jedoch nicht weiter kommentiert. Als problematisch sieht Marksteiner die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Tierversuchen auf den Menschen an.

Die Entwicklung neuer onkologischer Wirkstoffe bis zur Marktzulassung ist kostspielig, zeitaufwändig und risikobehaftet. Dies machte die dynamische Jungunternehmerin **Barbara Mayer** (Klinikum der Universität München und Gründerin der Firma Sherotec) in ihrem Beitrag über Möglichkeiten und Grenzen der präklinischen Ersatzmodelle deutlich. Für die Entwicklung eines Arzneimittels fallen Kosten von ca. 800 Mio. US Dollar und eine Entwicklungszeit von bis zu 15 Jahren an. Dazu kommt, dass 8 von 10 Wirkstoffkandidaten in der klinischen Prüfung scheitern. Dies unterstreiche, so Mayer, die mangelnde Prädiktivität der traditionellen präklinischen Testsysteme für die klinische Situation. Dies sind zweidimensionale Zellkulturmodelle und das subkutane Mausmodell, das in der Krebsforschung am häufigsten eingesetzte Modell. Als Alternative zu den bestehenden Modellen stellte Mayer ein 3D Modell vor (Sphäroidmodell), das die tumorbiologischen Eigenschaften, wie geringe Zellwachstumsrate, Tumoheterogenität und hohe Therapieresistenz, besser zu imitieren vermag als die bestehenden Modelle. Darüber hinaus zeichnet sich das Sphäroidmodell durch eine Nachbildung der originären Tumorarchitektur, der humanen Tumor-Stromainteraktion und der Migrations- und Infiltrationseigenschaften der Tumorzellen aus. Somit sind die 3D-Modelle in ihrer tumorbiologischen Wertigkeit sowohl den konventionellen 2D-Modellen, als auch dem subkutanen Mausmodell überlegen. 3D-Modelle erlauben zudem zuverlässige Aussagen zur Effektivität, Toxizität und Pharmakodynamik einer Substanz. Pharmakokinetische Untersuchungen sind im Sphäroidmodell nicht möglich, so dass diese derzeit ausschliesslich im Tiermodell durchgeführt werden können. Das Sphäroidmodell kann die Tierversuche nicht gänzlich ersetzen, aber zur Reduktion von Tierversuchen in der onkologischen Wirkstofftestung beitragen.

Wurde früher der Tod der Tiere als Endpunkt von Versuchen gewählt oder

gar explizit verlangt, wird in heutigen Vorschriften (OECD, CCAC) – unter Berücksichtigung der Schmerz- und Leidensfähigkeit der Tiere – je länger je mehr auf humane Endpunkte Wert gelegt. Diese unterscheiden sich je nach Art des Versuchs und müssen deshalb für jeden Versuch neu definiert werden. Wie humane Endpunkte entwickelt werden können, zeigte **Merel Ritskes** von der *University of Southern Denmark* am Beispiel eines Rattenmodells in der Erforschung von Leberkrebs. Dazu wurden in die Pfortader von genetisch identischen Ratten Zellen der Tumorzelllinie CC531 injiziert. Die Tiere wurden danach engmaschig überwacht, um Parameter ermitteln zu können, die als Endpunkte des Versuchs geeignet sind. Die klinische Überwachung sowie das Erfassen des Körpergewichts über eine Zeitdauer von 6 bis 9 Wochen zeigten keine Unterschiede zwischen Tieren mit und ohne Lebertumor. Untersuchungen der Leberenzyme ALT (Alanin-Aminotransferase) und AST (Aspartat-Aminotransferase) jedoch ergaben höhere Werte für Tiere mit Lebertumoren, ohne allerdings einen klaren Zusammenhang zur Grösse der einzelnen Tumore erkennen zu lassen. Es konnte auch nicht nachgewiesen werden, dass die tumortragenden Tiere Schmerzen haben und leiden. Dies könne daran liegen, so Ritskes, dass die eingesetzten Methoden nicht empfindlich genug waren. So soll in zukünftigen Studien nebst Blutanalysen das Verhalten der Tiere mittels Telemetrie und Videoaufzeichnungen erfasst und so beurteilt werden, inwieweit Schmerzen und Leiden vorkommen. Ritskes geht davon aus, dass für das beschriebene Rattenmodell eine Kombination kritischer Parameter die wissenschaftliche Grundlage für klar definierte humane Endpunkte bildet. Indem sie ein (scheinbar?) nur mässig belastendes Tumor-Modell wählte, bei dem die Wahl eines einfach anwendbaren und für die Tiere massiv entlastenden Endpunktes schwierig und aufwändig ist, machte Ritskes klar, dass die Definition von Abbruchkriterien mitunter recht anspruchsvoll ist und einigen Einsatz verlangt. Dabei verpasste sie aber die Gelegenheit, den anwesenden Forschenden die hohe Tierschutzrelevanz des *Refinements* via Versuchsabbruch vor Augen zu halten, was – aus den Referaten

der anderen Forschenden zu schliessen – dringend nötig gewesen wäre.

Einziges Lichtblick aus Sicht des Tierschutzes, d.h. im Hinblick auf ein *Replacement*, bot der Beitrag von **Andrea Seiler** (ZEBET, Berlin) über den Embryonalen Stammzell-Test (EST) als *in vitro* Alternative zur *in vivo* Embryotoxizitätsprüfung. Die Prüfung auf embryotoxische Eigenschaften von Industriechemikalien, Pflanzenschutzmitteln, kosmetischen Inhaltsstoffen und Arzneimitteln wird bis heute mit trächtigen Tieren durchgeführt, was einerseits sehr belastend und andererseits zeitaufwändig und kostenintensiv ist. Der EST ist eine vielversprechende Ersatz- und Ergänzungsmethode, die bei der ZEBET im BfR entwickelt wurde. In diesem Test wird die Embryotoxizität an embryonalen Stammzellen der Maus getestet, die sich *in vitro* spontan zu schlagenden Herzmuskelzellen entwickeln. Der EST ist der einzige *in vitro* Embryotoxizitätstest, bei dem etablierte permanente Zelllinien verwendet werden und keine Embryonen oder primäre, aus trächtigen Tieren gewonnene Zellen. In einer internationalen Ringstudie der EU-Kommission wurde der EST mit Erfolg experimentell validiert. Dabei wurden bei stark embryotoxischen Substanzen eine Vorhersagekraft von 100% und eine Genauigkeit von 78% erreicht. Für die Weiterentwicklung des EST sollen weitere Gewebe spezifische Differenzierungsendpunkte etabliert, neue molekulare Marker einbezogen und das fötale Kalberserum in den Kulturen ersetzt werden. Obwohl der EST von der ECVAM validiert und akzeptiert wurde, hat er bis heute noch keinen Eingang in die Regularien gefunden (bspw. OECD-Richtlinien). Dies soll mit der Weiterentwicklung des EST nun möglich gemacht werden.

In seinem Referat erwähnte Ralf Huss u.a. ein Zitat des amerikanischen Krebsforschers Judah Folkman; bezogen auf die Forschung mit und an Tieren ist dieses Zitat nicht einfach lustig, sondern höchst bedenkenswert, besagt es doch aus berufenem Mund, dass die Übertragung von Ergebnissen vom Tier auf den Menschen sehr problematisch ist: *“I’m flattered, but it’s mice, only mice. If you have cancer and you’re a mouse, we can take good care of you.”*

sus/cm