



## TIERVERSUCHE ERSETZEN: WIE UND WANN?

Thomas Hartung<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Center for Alternatives to Animal Testing (CAAT), Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

<sup>2</sup>CAAT-Europe, Universität Konstanz, Konstanz, Deutschland

### JUNGE GUTACHTER\*INNEN:



INTER-  
NATIONAL  
SCHOOL  
OF  
LAUSANNE  
ALTER: 11–12

Eine wichtige Diskussionen in unserer Gesellschaft ist, ob wir Tiere für Wissenschaft und Produktentwicklung leiden lassen sollten. Hier stelle ich vier Beispiele von Tierversuchen vor, die in der Vergangenheit zum Schutz von Patienten und Patientinnen sowie Verbrauchern und Verbraucherinnen eingeführt wurden, und diskutiere die Möglichkeiten und Herausforderungen, diese Tierversuche zu ersetzen. In der damaligen Zeit gab es nicht viele Alternativen, aber in den hundert Jahren, seit wir begonnen haben, Labortiere in großem Maßstab einzusetzen, hat es einen enormen Wissenszuwachs gegeben. Die heutigen Labortechniken, einschließlich Zellkultur, menschlicher Stammzelltechnologien und Bioengineering, erlauben es Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen, winzige funktionierende Organe in einem Labor nachzubilden und zu verstehen, wie der Körper arbeitet, wenn er gesund oder krank ist. Wir kombinieren sogar mehrere Mini-Organen zu Human-on-Chip-Modellen, das heißt, wir kombinieren diese kleinen Organmodelle mit Zellkulturmedien, die sie durchströmen. Ein

besseres Verständnis der Funktionsweise des Körpers in Gesundheit und Krankheit wird es Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen ermöglichen, in vielen Fällen auf die Verwendung von Tieren zu verzichten, was sowohl die Genauigkeit der wissenschaftlichen Tests als auch das Tierwohl verbessern wird.

## TIERVERSUCHE SIND UMSTRITTEN

Ob wir zulassen sollten, dass Versuchstiere um der Wissenschaft willen und zur Entwicklung von Produkten wie Kosmetika, Medikamenten und Pestiziden leiden, wird heftig diskutiert: Etwa die Hälfte der Amerikaner und Amerikanerinnen und 60 % der Europäer und Europäerinnen lehnen Tierversuche ab, aber Einzelpersonen vertreten unterschiedliche Positionen dazu, was erlaubt sein sollte und was nicht. Vor mehr als 60 Jahren haben zwei Wissenschaftler namens Bill Russel und Rex Burch das **3R-Prinzip** (reduce (reduzieren), replace (ersetzen), refine (verbessern)) entwickelt, was eine Art Kompromiss ist. Anstatt Tierversuche vollständig zu verbieten oder in allen Fällen zuzulassen, forderten sie die Wissenschaft auf, so viel wie möglich zu tun, um Tierversuche zu **ersetzen**. Wo dies *nicht* möglich ist, werden Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen ermutigt, die Zahl der verwendeten Tiere zu **reduzieren** und die Experimente zu **verbessern**, um das Leiden der Tiere zu minimieren. Russel und Burch sagten: "Verbesserung ist nie genug, und wir sollten immer weiter nach Verringerung und, wenn möglich, Ersatz suchen".

### STAMMZELLEN

Die befruchteten Eizellen und frühen Embryonalzellen können sich in verschiedene Zelltypen ausdifferenzieren. Im Jahr 2006 wurde die Umprogrammierung adulter Hautzellen zu Stammzellen entdeckt, wodurch die meisten menschlichen Gewebe ethisch unproblematisch produziert werden können.

### BIOENGINEERING

Teil der Ingenieurwissenschaften, der Biowissenschaften, Physikwissenschaften, Mathematik und Ingenieurwissenschaften nutzt, um Probleme in der Biologie und Medizin zu lösen.

Damals, als Russel und Burch das 3R-Prinzip entwickelten, gab es nicht viele Alternativen zu Tierversuchen, aber das Wissen im Bereich der Lebenswissenschaften verdoppelt sich alle sieben Jahre, sodass wir heute über 1000 Mal mehr wissen als damals! Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen wissen viel mehr über das Wachstum von Zellen im Labor, und mithilfe menschlicher **Stammzellen**-Technologien und **Bioengineering** können wir jetzt die Struktur und Funktion einiger Organe im Labor erschaffen und sogar mehrere im Labor erzeugte Organe kombinieren, um ein "menschliches" System im Labor zu erschaffen. Das Verständnis, wie der Körper in Gesundheit und Krankheit auf zellulärer und molekularer Ebene arbeitet, erlaubt es Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen, sich auf die Mechanismen zu konzentrieren, die im menschlichen Körper ablaufen. Dieses Wissen hilft den Forschern und Forscherinnen, Tests zu erstellen, die genauer sind als Tierversuche; denn manchmal reagieren Tiere im selben Maße auf Medikamente oder andere Chemikalien wie Menschen, in vielen Fällen aber nicht.

## HISTORIE: TIERVERSUCHE ZUR LÖSUNG VON FORSCHUNGSFRAGEN

Dieser Abschnitt beschreibt vier verschiedene medizinische Sicherheitsprobleme der Vergangenheit, die damals durch Tierversuche gelöst wurden. Diese historischen Fälle haben die Art und Weise geprägt, wie wir bis heute die Sicherheit von Medikamenten und Konsumgütern gewährleisten und helfen uns, die Fortschritte zu verstehen, die mit den neuen Technologien erzielt wurden.

### Pyrogene

Der Begriff **Pyrogene** kommt aus dem Griechischen und bedeutet etwas, das Feuer erzeugt. In der modernen Medizin beschreibt der Begriff etwas, das Fieber hervorruft. Vor etwa 150 Jahren begannen Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen, krankheitsheilende Medikamente zu synthetisieren, darunter einige, die in den Körper injiziert werden mussten. Bei Patienten und Patientinnen, denen Medikamente injiziert wurden, beobachteten Ärzte und Ärztinnen anschließend häufig Fieber und manchmal sogar lebensbedrohliche Reaktionen. Sie nannten die unbekannten Substanzen, die diese Fieberreaktionen verursachten, Pyrogene. 1912 wurde der Kaninchenpyrogen-Test erfunden: Hierbei wurde Kaninchen eine zehnmal höhere Dosis des Medikaments injiziert, als beim Menschen verwendet werden würde. Wenn das Medikament bei Kaninchen kein Fieber hervorrief, wurde es als sicher für den menschlichen Gebrauch eingestuft. Heute wissen wir, dass diese Pyrogene von einer bakteriellen Kontamination während der Arzneimittelproduktion herrühren und dass selbst Sterilisation die Kontamination nicht beseitigen kann. Erkennt das Immunsystem des Patienten bzw. der Patientin die bakteriellen Pyrogene, kommt es zu Fieber.

### Augenreizung

Die Augen sind besonders empfindlich gegenüber Chemikalien. Vor neunzig Jahren führte in den USA ein Kosmetikum zum Färben der Wimpern (Lash Lure genannt) zu mehr als 3.000 Fällen von Augenreizung, fünf Fällen von Erblindung und einem Todesfall. Daraufhin wurde der Kaninchenaugentest entwickelt, um so etwas in Zukunft zu verhindern. Ein Tropfen der Chemikalie wird direkt in das Auge eines Kaninchens gegeben und das Tier wird mehrere Tage beobachtet.

### Unerwartete Toxizität

1936 starben in den USA mehr als 100 Kinder an einem Hustensirup. Das im Sirup enthaltene Antibiotikum wurde jahrelang ohne Probleme verwendet, aber eine Substanz namens Glykol, die verwendet wurde, um das Antibiotikum aufzulösen, war giftig. Es wurde mit sogenannten Wiederholungstests begonnen, d.h. das Arzneimittel wird 28 oder sogar 90 Tage lang oral, durch Inhalation oder auf der Haut verabreicht, normalerweise bei Ratten und Hunden. Wie

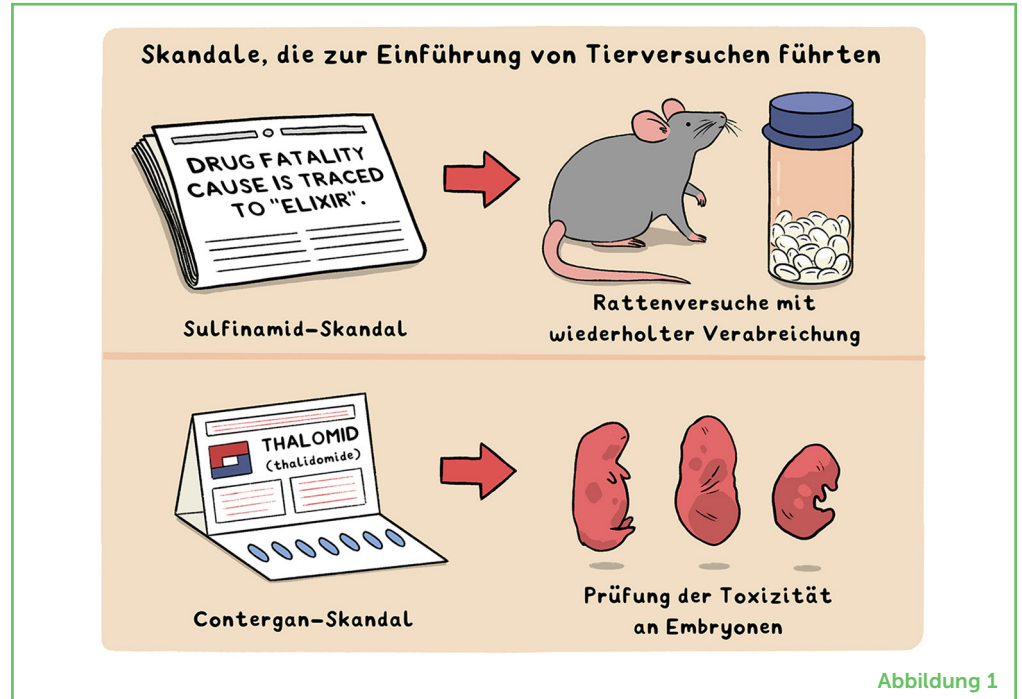
#### PYROGENE

eine Gruppe von teilweise bekannten mikrobiellen Substanzen, die vom menschlichen Immunsystem erkannt werden und zu Fieber und Entzündungen führen. Diese Erkenntnis der mikrobiellen Kontamination wird in Monozyten-Aktivierungstests verwendet.

und wie lange die Substanz appliziert wird, hängt weitgehend vom Gebrauch des Medikaments oder heutzutage auch von Chemikalien ab. Danach werden die Tiere getötet und alle Organe auf mögliche Wirkungen überprüft.

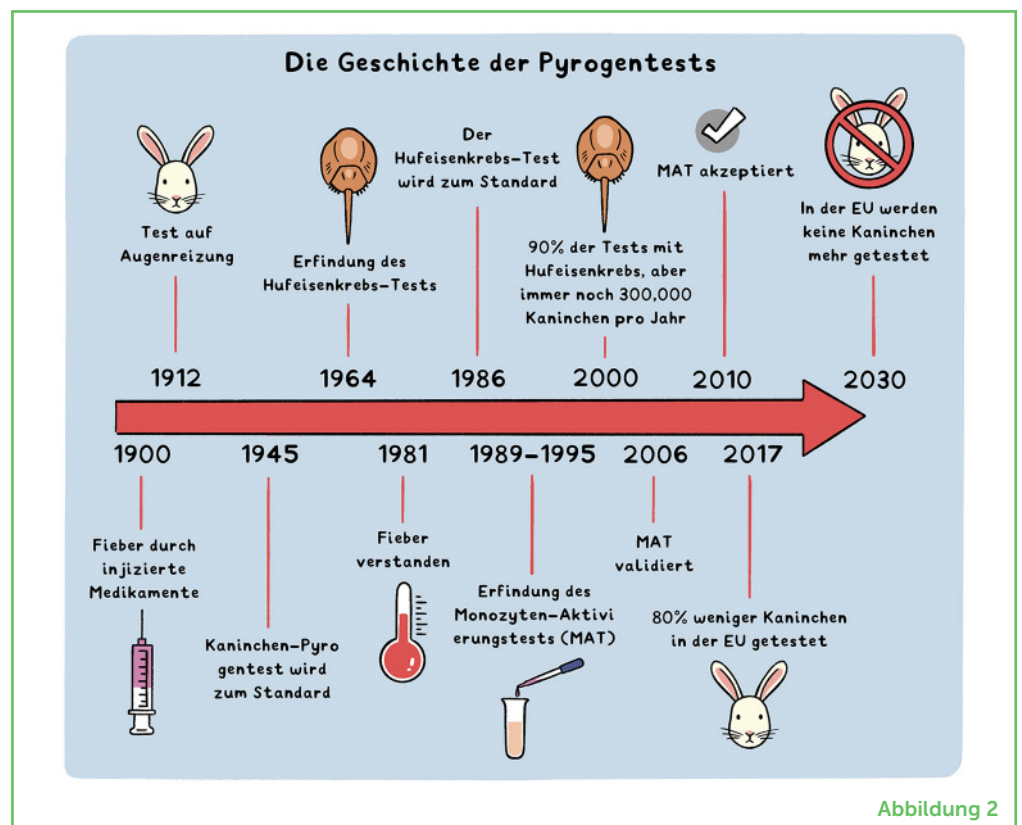
### Abbildung 1

Skandale, die zur Einführung von Tierversuchen führten.



### Abbildung 2

Die Geschichte der Pyrogentests.





### Abbildung 3

Fortschritte bei der Ersetzung von Tierversuchen.

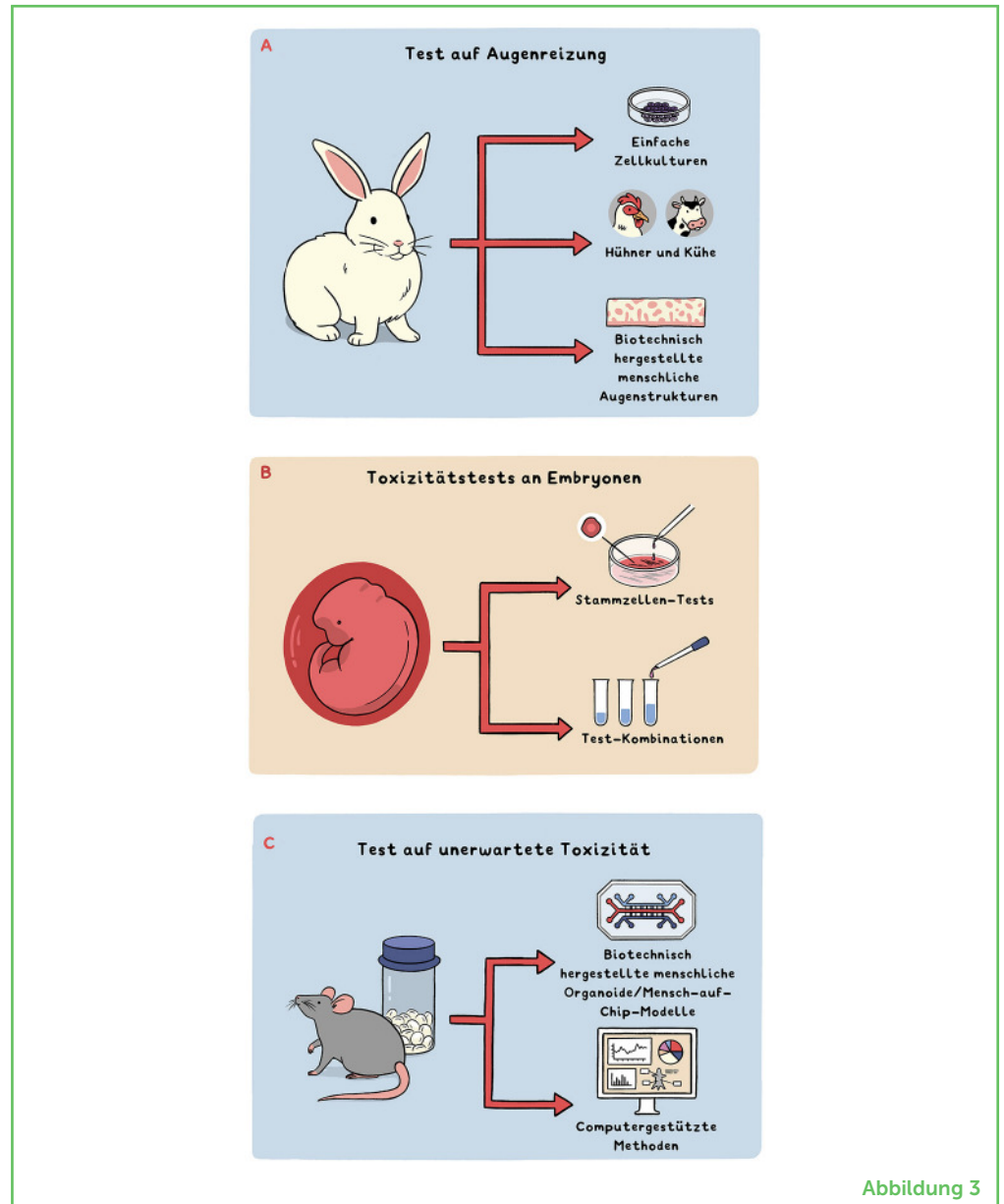


Abbildung 3

### Prüfung der Embryotoxizität

In den späten 1950er Jahren führte ein deutsches Pharmaunternehmen ein Medikament namens Thalidomid ein, das wegen der "Morgenübelkeit" – der häufigen Übelkeit bei Schwangeren – sehr beliebt wurde. Ungefähr 2.000 ungeborene Babys starben an dem Medikament und mehr als 10.000 Kinder wurden mit Missbildungen ihrer Gliedmaßen geboren. Daraufhin wurde ein breiter Toxizitätstest an Embryonen, der so genannte **Embryotoxizitätstest**, eingeführt, bei dem 3.200 Ratten und 2.100 Kaninchen pro Arzneimittel verwendet werden.

In all diesen Fällen bestand die wissenschaftliche Lösung darin, ein Tier zu verwenden, um sicherzustellen, dass Medikamente und andere

Chemikalien für den Menschen sicher sind. Aber der Einsatz von Tieren um darzustellen, was bei Menschen passieren könnte, ist alles andere als perfekt. Mäuse und Ratten können die Reaktionen der jeweils anderen Spezies auf Medikamente oft nur zu etwa 60 % brauchbar voraussagen und manchmal reagieren bestimmte Mäusestämme bei diesen Tests völlig unterschiedlich voneinander.

## TIERVERSUCHE ERSETZEN: DAS PYROGEN BEISPIEL

In den 1950er Jahren entdeckten Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen erstmals, welche bakterielle Kontaminationen von Medikamenten Fieberreaktionen verursachen. In den 1960er Jahren wurde entdeckt, dass dieselben bakteriellen Substanzen das Blut von Pfeilschwanzkrebse (der sogenannte **Limulustest**) gerinnen lassen. Dies hat die Entwicklung eines neuen Tests angestoßen, der sich auf das Blut von Pfeilschwanzkrebse stützt und 90 % der Versuche mit Kaninchen ab den 1980er Jahren ersetzte. 1995 wurde dann von mir ein weiterer Test entwickelt, der auf dem fortschreitenden Wissen des menschlichen Immunsystems basiert – insbesondere auf weißen Blutkörperchen, den so genannten **Monozyten**, die die Fieber-verursachenden chemischen Signale aussenden. Diese Tests werden heute als ein Monozyten-Aktivierungstests bezeichnet, d.h. Labortests, die anhand der Reaktion von Monozyten messen, ob Substanzen mit Pyrogenen kontaminiert sind. Der Autor entwickelte nicht nur einen dieser Tests sondern leitete auch eine internationale Studie mit anderen Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen, die ähnliche Tests entwickelt hatten. Es wurde gezeigt, dass solche Tests den Tierversuch auf Pyrogene ersetzen könnten [1, 2]. Nach einer gründlichen Prüfung durch Experten und Expertinnen wurde der Monozyten-Aktivierungstest 2006 validiert und in den folgenden Jahren von immer mehr Stellen weltweit akzeptiert. Der vollständige Ersatz von Tierversuchen ist jedoch noch nicht abgeschlossen: Bis 2017 wurden 80 % der Pyrogen-Tests an Kaninchen in Europa ersetzt, und in vier weiteren Jahren sollten alle Kaninchenversuche in Europa enden. In anderen Teilen der Welt ist man noch nicht so weit. So dauerte es etwa 30 Jahre, bis der Pfeilschwanzkrebstest etwa 90 % der Kaninchenversuche ersetzte, und weitere 30 Jahre, bis die Monozyten-Aktivierungstests den Rest ersetzten. Zu langsam, aber wir lernen von diesen Vorreitern! Sobald Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen verstehen, was im menschlichen Körper passiert, können sie dies in Testsystemen ohne Tiere abbilden.

## FORTSCHRITTE IN ANDEREN BEREICHEN

Augenreizungstests haben enorme Fortschritte gemacht. In einer Reihe neuer Tests werden einfache Zellkulturen oder Augen von Hühnern oder Kühen verwendet, die für die

### LIMULUSTEST

Pyrogentest auf der Grundlage des Blutes von Pfeilschwanzkrebsen (Limulus), das als Reaktion auf eine wichtige Gruppe von Pyrogenen koagulierte.

## ORGANOIDE

Zellkulturen, die die Organarchitektur und -funktion replizieren, oft aus Stammzellen, dreidimensional und auf Chips, d. h. Geräte, die die Perfusion von einzelnen oder mehreren Organoiden ermöglichen, oft mit integrierten Sensoren oder Pumpen.

## HUMAN-ON-CHIP-MODELLE

Kombinationen von kleinen Organmodellen, auch bekannt als "body-on-chip" oder "multi-organ-on-chip". Dies ist ein Bereich von kontinuierlichen Fortschritten. Es wurden bereits Modelle mit zehn und mehr Organen für vier Wochen aufrechterhalten.

## KÜNSTLICHE INTELLIGENZ (KI)

Computerprogramme, die Funktionen zur Simulation menschlicher Intelligenz ausführen. Dazu gehören maschinelles Lernen, das große Datensätze entschlüsselt, die Analyse von Bildern oder die Verarbeitung menschlicher Sprache in Wort oder Schrift (Verarbeitung natürlicher Sprache).

Nahrungsmittelindustrie getötet werden. Biotechnisch hergestellte menschliche Augenstrukturen wurden ebenfalls entwickelt und validiert. Leider kann noch kein einziger Test die Versuche mit Kaninchen vollständig ersetzen. Manche können nur stark reizende Substanzen identifizieren, andere nur solche, die keine Wirkung haben. Einige Tests funktionieren nur mit bestimmten Chemikalien. Aber verschiedene Kombinationen von neuen Tests *können* Tierversuche für die meisten Anwendungen ersetzen.

Die Embryotoxizitätsprüfung ist der anspruchsvollste Tierversuch, was die Anzahl der benötigten Tiere betrifft. Einige Tests erfordern mehr als 5.000 Ratten sowie Kaninchen mit ihren Embryonen. Die Fortschritte bei der Ersetzung von Tieren für Embryotoxizitätstests sind nur langsam, vor allem weil die Embryonenentwicklung äußerst komplex ist und sich von Art zu Art unterscheidet. Nur drei von fünf Chemikalien, die an einer Spezies getestet wurden, liefern die gleichen Ergebnisse bei einer anderen Spezies. Zu den bedeutenden Fortschritten der letzten Jahre gehört die Entwicklung von Stammzellen, die es Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen ermöglichen, mehr über die Frühentwicklung menschlicher Embryonen zu erfahren. Die entwickelten Stammzellentests bringen die Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen näher an den Ersatz von Tierversuchen.

Unerwartete Toxizität ist immer noch ein Hauptproblem. Wie können wir uns auf das Unerwartete vorbereiten? Es gibt Hunderte von Geweben im menschlichen Körper, und jedes könnte ein mögliches Ziel sein! Da jedoch immer deutlicher wird, dass Tiere oft anders auf toxische Substanzen reagieren als Menschen, bleibt uns nichts anderes übrig, als neue, für den Menschen relevante Tests zu entwickeln. Bei der modernen Zellkultur wurden enorme Fortschritte erzielt: Bioengineering erlaubt uns, die Struktur (den Aufbau des Organs) und die Funktion der Organe im Labor nachzubilden. Diese **Organoiden** können auf Chips kombiniert und durch winzige, flüssigkeitsgefüllte Kanäle verbunden werden, die wie Blutgefäße wirken. Diese sogenannten **Human-on-Chip-Modelle** sind spannend, weil sie es Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen ermöglichen, Reaktionen in menschenähnlichen Systemen zu untersuchen. Gleichzeitig hilft uns die **künstliche Intelligenz (KI)**, die die Fähigkeit von Computern zum Lernen und Analysieren von Daten erhöht, das gesammelte Wissen der letzten Jahrzehnte zu kombinieren. Millionen wissenschaftlicher Arbeiten und Tonnen von Daten aus Experimenten können durch KI-Systeme kombiniert werden, um unerwartete Auswirkungen von Substanzen auf den menschlichen Körper vorherzusagen und so Tierversuche zu vermeiden. Der Zugewinn an Computerleistung hilft Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen, das Geschehen im Körper abzubilden und große Datensätze zu verstehen, um toxische Effekte vorherzusagen.

## DIE ANSTEHENDE HERAUSFORDERUNG

Diese Beispiele verdeutlichen, dass die Wissenschaft kontinuierlich voranschreitet. Während sich dieser Artikel auf die Sicherheit von Medikamenten konzentriert, könnten ähnliche Berichte über andere Forschungsbereiche geschrieben werden. Neue Labor- und computerbasierte Verfahren können auch allein eingesetzt werden, sind aber in Kombination noch leistungsfähiger. Diese neuen Ansätze sind oft genauso gut oder besser als herkömmliche Tierversuche. Die Herausforderung besteht nun darin, alte Gewohnheitsmuster zu ändern und sich für Sicherheitsbewertungen und die Erzeugung neuer Produkte nicht mehr auf Tierversuche zu verlassen. Die jüngsten Fortschritte haben Testverfahren für den menschlichen Körper relevanter und vor allem menschlicher gemacht.

## WEITERLESEN

Goldberg, A., and Hartung, T. 2006. Protecting more than animals. *Sci. Am.* 294:84–91. doi: 10.1038/scientificamerican0106-84

Hartung, T. 2018. "Alternatives to animal testing," in *Toxicology and Risk Assessment: A Comprehensive Introduction, 2nd edn*, eds H. Greim, and R. Snyder (Hoboken, NJ: Wiley). p. 461–47.

## REFERENZEN

1. Hartung, T. 2015. The human whole blood pyrogen test - lessons learned in twenty years. *ALTEX*. 32:79–100. doi: 10.14573/altex.1503241
2. Hartung, T. 2021. Pyrogen testing revisited on occasion of the 25th anniversary of the whole blood test. *ALTEX*. 38:3–19. doi: 10.14573/altex.2101051

**HERAUSGEBER\*IN:** Robert T. Knight

**WISSENSCHAFTLICHE\*R MENTOR\*IN:** Christopher R. Cederroth

**ZITAT:** Hartung T (2023) Tierversuche ersetzen: Wie und wann? *Front. Young Minds*. doi: 10.3389/frym.2022.959496-de

**ÜBERSETZT UND ÜBERNOMMEN VON:** Hartung T (2022) REPLACING ANIMAL TESTING: HOW AND WHEN?. *Front. Young Minds* 10:959496. doi: 10.3389/frym.2022.959496

**INTERESSENKONFLIKT:** Die Autor\*innen erklären hiermit, dass ihre Forschung ohne kommerzielle oder finanzielle Unterstützung durchgeführt wurde, aus der sich ein Interessenkonflikt ergeben könnte.

**URHEBERRECHTE** © 2022 © 2023 Hartung. Dies ist ein Open-Access-Artikel, der unter den Bedingungen der [Creative-Commons-Attribution-Lizenz \(CC BY\)](#)



verbreitet wird. Die Verwendung, Verbreitung oder Vervielfältigung in anderen Foren ist gestattet, sofern der/die Originalautor\*innen und der/die Urheberrechtsinhaber\*innen genannt werden und die Originalveröffentlichung in dieser Zeitschrift gemäß anerkannter wissenschaftlicher Praxis zitiert wird. Eine Nutzung, Verbreitung oder Vervielfältigung, die diesen Bedingungen nicht entspricht, ist nicht gestattet.

## JUNGE GUTACHTER\*INNEN

### INTERNATIONAL SCHOOL OF LAUSANNE, ALTER: 11–12

Wir sind eine gemeinnützige, unabhängige International Baccalaureate (IB) World School. Seit 1962 sind wir auf fast 1000 Schüler im Alter von 3 bis 18 Jahren angewachsen, die aus mehr als 60 Nationen stammen. Wir glauben an starke Werte, den Mut, unabhängig zu denken, und die Zusammenarbeit über kulturelle Grenzen hinweg – Ideen, die das Herzstück eines fortschrittlichen Lernansatzes bilden.



## AUTOR

### THOMAS HARTUNG

Thomas Hartung hat mehr als drei Jahrzehnte seiner Karriere damit verbracht, Technologien zum Ersatz von Tierversuchen zu fördern. Von 2002 bis 2008 leitete er das Europäische Zentrum für die Validierung von Alternativmethoden (zu Tierversuchen) der Europäischen Kommission in Italien und seit 2009 Zentren für Alternativen zu Tierversuchen in den USA und Europa. Er ist in vielen Bereichen der Wissenschaft tätig (different): Angefangen mit dem Studium der Biochemie, der Humanmedizin und der Mathematik/Informatik wurde er zunächst Doktor (MD Ph.D.) und dann Professor für Pharmakologie und Toxikologie. Er weitete seine Arbeit auf Immunologie, Mikrobiologie und Ingenieurwesen aus. Heute hat er fünf Professuren an der Johns Hopkins University und der Georgetown University in den USA sowie an der Universität Konstanz in Deutschland inne. Er ist Chefredakteur von Frontiers in Artificial Intelligence.



**German version provided by**  
Deutsche Version von

**JACOB'S**  
**FOUNDATION**  
Our Promise to Youth