

## 5. Sitzung der Bf3R-Kommission

Protokoll vom 27.02.2020

Die Bf3R-Kommission berät als ehrenamtliches und unabhängiges wissenschaftliches Sachverständigenngremium das Deutsche Zentrum zum Schutz von Versuchstieren (Bf3R) am Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) in seinen wissenschaftlichen Aktivitäten, Aufgaben und Zielen in Fragen des Schutzes von Versuchstieren.

Mit ihrer wissenschaftlichen Expertise berät die Kommission das Bf3R. Die Kommission besteht aus 11 Mitgliedern, die für einen Turnus von vier Jahren über ein offenes Ausschreibungs- und Bewerbungsverfahren berufen wurden und sich durch wissenschaftliche Expertise auf ihrem jeweiligen Fachgebiet auszeichnen. Die Kommissionsmitglieder sind zur Verschwiegenheit gegenüber Dritten und zur unparteilichen Erfüllung ihrer Aufgabe verpflichtet. Eventuelle Interessenkonflikte zu einzelnen in der Sitzung behandelten Tagesordnungspunkten (TOPs) werden transparent abgefragt und offengelegt.

Aus dem vorliegenden Ergebnisprotokoll geht die wissenschaftliche Meinung der Bf3R-Kommission hervor. Die Empfehlungen der Kommission haben allein beratenden Charakter. Die Kommission selbst gibt keine Anordnungen und keine Gutachten heraus und ist dem Bf3R / BfR gegenüber auch nicht weisungsbefugt (und umgekehrt).

### TOP 1 Begrüßung durch die stellvertretende Vorsitzende der Bf3R-Kommission

Die stellvertretende Vorsitzende der Bf3R-Kommission, Frau Prof. Dr. Thöne-Reineke, begrüßt die Sitzungsteilnehmerinnen und -teilnehmer.

### TOP 2 Annahme der Tagesordnung und Abfrage von Interessenkonflikten

Frau Prof. Dr. Thöne-Reineke fragt nach Änderungswünschen zur Tagesordnung. Auf Vorschläge der Kommissionsmitglieder und der Vertretung des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) sollen das „Guidance Document on Good In Vitro Method Practice (GIVIMP)“<sup>1</sup> der OECD (2018) und das Vertragsverletzungsverfahren gegen Deutschland zur EU-Versuchstierrichtlinie als weitere Tagesordnungspunkte in die Abschlussdiskussion aufgenommen werden. Andere Punkte der Tagesordnung werden ohne Änderungen angenommen. Die Beschlussfähigkeit der Kommission wird festgestellt.

Die Vorsitzende Frau Prof. Dr. Thöne-Reineke fragt sowohl mündlich als auch schriftlich, ob Interessenkonflikte zu einzelnen TOPs oder speziellen Themen bestehen. Die Mitglieder geben an, dass diesbezüglich keine Interessenkonflikte vorliegen. Frau Dr. Birk und Frau Prof. Dr. Thöne-Reineke weisen auf ihre Kooperation im 3R-SMART-Projekt hin.

Der Leiter des Bf3R verkündet den Rücktritt eines Kommissionsmitglieds und die daraus resultierende Nachberufung eines/r Nachfolgers/in von der Reserveliste bis zur nächsten Sitzung.

### TOP 3 Aktueller Themenüberblick

#### a. Bericht zum Symposium 3R-Forschungsförderung

Wie in der letzten Sitzung der Bf3R-Kommission angekündigt, veranstaltete das BfR

<sup>1</sup> [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO\(2018\)19&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO(2018)19&doclanguage=en)

am 20. September 2019 ein Symposium zur nationalen 3R-Forschungsförderung. Eine Mitarbeiterin des BfR stellt die Ergebnisse des Symposiums vor. Im Vordergrund standen die Informationsmöglichkeit für die Wissenschaftler\*innen sowie der Erfahrungsaustausch zwischen den einzelnen nationalen Forschungsförderern auf dem Gebiet von Alternativmethoden zum Tierversuch.

Neben Informationsvorträgen und -ständen sowie einer Postersession inklusive einer Posterpreisvergabe für Wissenschaftler\*innen wurde eine Parallelsession zum Erfahrungsaustausch zwischen den Förderinstitutionen und ein World-Café organisiert. Schwerpunktthemen der Parallelveranstaltung waren die Qualität der Forschungsanträge, wie neue Zielgruppen besser erreicht werden können und welche Anreize es für Wissenschaftler\*innen braucht, um die Publikation von sogenannten „Negativ“-Ergebnissen und Replikationsstudien sowie Open-Science-Praktiken zu fördern. Anstelle der klassischen Parameter wie 'Impact Factor' wurden die Einführung eines '3R-Labels' und Finanzierungsmöglichkeiten für Validierungen im regulatorischen Bereich vorgeschlagen. Bei der Förderung der Attraktivität und Akzeptanz von Alternativmethoden zum Tierversuch lag der Fokus der Diskussion auf der Schärfung des Bewusstseins für translationale Aspekte sowie verstärkten Präsenz von 3R-Themen in der Ausbildung der Nachwuchswissenschaftler\*innen. Im World-Café fanden sich interessierte Gäste zu interaktiven und kooperativen Diskussionen zusammen. Dabei wurden Konzepte zur 3R-Etablierung in eigenen Forschungseinrichtungen, zur Registrierung von Tierversuchen und zu potentiell neuen Messinstrumenten über die Qualität von Forschung vorgestellt oder zusammen erarbeitet.

Insgesamt hatte die Veranstaltung eine sehr gute Resonanz unter den Teilnehmenden mit dem Wunsch nach einem weiteren Treffen. Der Bedarf für weitere Strategieentwicklungen zur Förderung von Nachwuchswissenschaftler\*innen wurde besonders hervorgehoben. Für weitere Informationen zur Veranstaltung weist eine Mitarbeiterin des BfR auf die Veröffentlichung des 'Meeting Reports'<sup>2</sup> hin.

### **Beratungsergebnis der Kommission:**

*Die stellvertretende Vorsitzende der Kommission erklärt die Wichtigkeit der weiteren Institutionalisierung der 3R-Inhalte. Durch die Arbeit der Tierschutzbeauftragten und einer festen Etablierung der 3R-Inhalte in die Ausbildungskurse für Nachwuchswissenschaftler\*innen kann dieser Prozess vorangetrieben werden. Ein Kommissionsmitglied merkt an, dass man darüber hinaus Rahmenbedingungen und Standards für die Anwendung der 3R-Best-Practices schaffen soll. So kann die Standardisierung im Bereich des Refinements zu mehr Reproduzierbarkeit der Tierversuche führen. Eine Mitarbeiterin des BfR unterstreicht die Bedeutung der Anwendung der 3R-Konzepte in der Grundlagenforschung. Die stellvertretende Vorsitzende der Kommission stellt fest, dass das Potential zur festen Etablierung der 3R-Konzepte bei Nachwuchswissenschaftler\*innen größer sei als bei etablierten Wissenschaftler\*innen. Das Ausschöpfen dieses Potentials könnte sich positiv auf die Validität der Daten sowie auf Einsparungen der finanziellen Kosten bei den Forschungseinrichtungen auswirken. Es wird die Möglichkeit eines 3R-Forums diskutiert, in dem Wissenschaftler\*innen aus verschiedenen Ländern ihre Erfahrungen im 3R-Bereich austauschen können. Als Vorbild wird z. B. die 'Initiative for Science in Europe (ISE)' genannt. Ein Kommis*

<sup>2</sup> Wistorf, E., et. al. 3R-related research funding: Insights from a meeting hosted by the German Centre for the Protection of Laboratory Animals (Bf3R). ALTEX - Alternatives to animal experimentation. 2020. 37(2), pp. 320-323

sionsmitglied erkundigt sich, ob es Unterschiede in der Förderung oder Wertigkeit der einzelnen 3R-Bereiche (Replacement, Refinement und Reduction) gibt. Eine Mitarbeiterin des BfR antwortet, dass beim Symposium keine Schwerpunkte auf einzelne 3R-Bereiche gelegt wurden. Ein Vertreter des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) merkt an, dass im Förderungsprogramm „Alternativen zum Tierversuch“ des BMBF alle drei Bereiche bei der Förderung gleich gewichtet werden, allerdings im Bereich des Refinements weniger Anträge auf Förderung gestellt werden und somit weniger Projekte gefördert werden. Eine Mitarbeiterin des BfR unterstreicht die Bedeutung des Refinements in der Grundlagenforschung. Die Kommission diskutiert Vor- und Nachteile der Förderung von Validierungsstudien im regulatorischen Bereich. Die Hürde für die Übertragung der Ergebnisse aus der Grundlagenforschung in die Validierung ist groß, da diese Studien sehr kostenintensiv sind und es dafür kaum Förderungsmöglichkeiten gibt. Gleichzeitig wird angemerkt, dass solche Studien ein hohes Einsparungspotential haben, was die Anzahl der Versuchstiere betrifft. Es wird zudem ein Nachholbedarf hinsichtlich Förderung und Organisation einer transinstitutionellen Zusammenarbeit, z. B. bei der Durchführung der Ringversuche zur Validierung, festgestellt.

b. Bericht zum Workshop „Prüfung und Darlegung der ethischen Vertretbarkeit in Tierversuchsanträgen“ (veranstaltet durch den Nationalen Ausschuss)

Eine Mitarbeiterin des BfR gibt Einblicke in den im Oktober 2019 durchgeführten Workshop zur Prüfung und Darlegung der ethischen Vertretbarkeit in Tierversuchsanträgen. Im Rahmen einer Antragstellung für Tierversuche müssen die Wissenschaftler\*innen die ethische Vertretbarkeit der geplanten Tierversuche nach § 7a Abs. 2 Nr.3 des Tierschutzgesetzes (TierSchG) wissenschaftlich begründet darlegen. Diese wird anschließend von Genehmigungsbehörden für Tierversuche geprüft. Sowohl für die wissenschaftlich begründete Darlegung der ethischen Vertretbarkeit als auch für deren Überprüfung gibt es keine ausreichenden Hilfestellungen. Der Nationale Ausschuss hatte deswegen Vertreter\*innen der Wissenschaft, der Ethik- und Rechtswissenschaften sowie der Genehmigungsbehörden eingeladen, um die gegenwärtige Situation zu erfassen und die weitere Vorgehensweise zu diskutieren. Anhand der Erfahrung der Wissenschaftler\*innen wurde festgestellt, dass der Nutzen eines Versuchsvorhabens nur sehr schwer im Vorfeld messbar ist und auch von der wissenschaftlichen Qualität der Planung und Durchführung der Versuche abhängt. Zudem wurde ein Bedarf nach mehr Struktur in diesem Abschnitt des Antrags festgestellt. Aus der Sicht der Genehmigungsbehörden findet bei Wissenschaftler\*innen oft eine unzureichende Auseinandersetzung mit dem Sachverhalt statt, sodass sich die Begründungsmuster wiederholen können. Seitens der Ethik wurde angemerkt, dass es einer besseren Schulung aller Beteiligten auf dem Gebiet der ethischen Abwägung bedarf. Auch sollte überlegt werden, den Zeitpunkt für die ethische Abwägung nach vorne zu verschieben und nicht erst bei der Antragstellung abzufragen. Damit würde der Rollenkonflikt zwischen möglichst schneller Genehmigung und ergebnisoffener Auseinandersetzung vermieden werden. Um den wissenschaftlichen Standards in der Ethikwissenschaft gerecht zu werden, ist zudem eine kriteriengeleitete argumentative Beurteilung der ethischen Vertretbarkeit in den Anträgen unerlässlich. In der Rechtswissenschaft ist die ethische Vertretbarkeit ein rechtsfremdes Element im Gesetz und wird vielmehr als Angemessenheitsprüfung behandelt.

Bei der Frage, wie eine gute Darlegung der ethischen Vertretbarkeit der Tierversuche aussehen soll, waren sich alle Teilnehmenden einig, dass ein einheitliches Verfahren sowohl für die Antragstellenden als auch die Genehmigungsbehörden mit klaren Definitionen und Strukturen ohne bürokratischen Mehraufwand im Vordergrund stehe. Als Lösungsansatz wurde im Rahmen des Workshops ein wissenschaftliches Kooperationsprojekt zwischen BfR und angewandter Ethik zur Erstellung eines Leitfadens zur Durchführung der ethischen Abwägung für Wissenschaftler\*innen und Behörden vorgeschlagen.

### **Beratungsergebnis der Kommission:**

*Die Kommission diskutiert über den Zeitpunkt der ethischen Abwägung und Bewertung der Tierversuche. Ein Kommissionsmitglied stimmt der Erfahrung der Wissenschaftler\*innen aus dem Workshop zu, dass in der präklinischen und klinischen Forschung die Bewertung der ethischen Vertretbarkeit eines Versuchsvorhabens nach der Versuchsplanung durchgeführt wird. Es wird angemerkt, dass eine durchgehende Bewertung die Wahrnehmung der Antragsteller\*innen verändern könnte. Ein Kommissionsmitglied merkt an, dass eine konstruktive Abwägung erst nach der statistischen Planung des Versuchsvorhabens möglich ist. Die Kommission betont, dass sowohl die Belastung als auch der Nutzen der Tierversuche oft nicht messbar sind und dass vor allem die Qualität der Forschung bei der Abwägung eine Rolle spielen soll. Zudem sind die Tierversuchsanträge jetzt schon mit einem erheblichen bürokratischen Aufwand verbunden. Die Kommission unterstützt die Teilnehmenden des Workshops in der Position, dass durch die Bewertung der ethischen Vertretbarkeit kein Mehraufwand entstehen soll. Eine Mitarbeiterin des BfR merkt an, dass eine strukturierte ethische Auseinandersetzung mit dem Inhalt des Antrags, im Vergleich zu oft auftretenden pauschalen Angaben, eine Vereinfachung für die Antragstellenden sein kann. Es wird festgestellt, dass die Wissenschaftler\*innen sich nur wenig mit den Methoden der ethischen Bewertung während ihrer Ausbildung, z. B. im Rahmen der Kurse für Versuchstierkunde, beschäftigen. Eine Mitarbeiterin des BfR empfiehlt zudem auch retrospektiv aus Tierversuchen Erkenntnisse zu gewinnen und z. B. im Rahmen der Tierschutzausschüsse ein Vorgehen zur retrospektiven ethischen Bewertung zu etablieren. Das Thema findet in der Kommission viel Interesse und die stellvertretende Vorsitzende der Kommission schlägt vor, das Projekt durch weitere Kooperationen in der Zukunft breiter aufzustellen.*

c. 3R-SMART-Teilprojekt: Videobasierter Online-Leitfaden zur Erstellung der Nichttechnischen Projektzusammenfassungen für Tierversuchsvorhaben

Der Gesetzgeber hat dem BfR den gesetzlichen Auftrag erteilt, allgemein verständliche, nichttechnische Projektzusammenfassungen (NTPs) von genehmigten Tierversuchsvorhaben in Deutschland anonym zu veröffentlichen. Die NTPs werden vom BfR in der Datenbank AnimalTestInfo<sup>3</sup> veröffentlicht. Dies dient der Information der Bürger\*innen und trägt zur Transparenz der genehmigten Tierversuche in Deutschland bei. Der Leiter des BfR berichtet über den Fortschritt des bei der letzten Sitzung vorgestellten Projekts zur Verbesserung der allgemeinen Verständlichkeit der NTPs. Im Februar 2020 waren ca. 6700 Antragssteller\*innen in der AnimalTestInfo-Datenbank registriert. Für die meisten Antragssteller\*innen stellt das nichttechnische

<sup>3</sup> <https://www.animaltestinfo.de>

Schreiben häufig eine Herausforderung dar. Mit dem genehmigten Drittmittelprojekt im Verbundprojekt 3R-SMART aus dem Förderungsprogramm „Alternativen zum Tierversuch“ des BMBF hat das Bf3R es sich zum Thema gemacht, die Antragsstellenden von genehmigten Tierversuchsvorhaben beim Schreiben der NTPs zu unterstützen, um die Qualität und Verständlichkeit der NTPs zu verbessern. Über die 3R-SMART-Schulungsplattform<sup>4</sup> und im zugangsgeschützten Antragsportal von Animal-TestInfo soll mit Hilfe von insgesamt sechs Lehrvideos erklärt werden, welche Kriterien eine allgemein verständliche NTP auszeichnen. Die Lehrvideos in Form von Animationen sollen den Erreichungsgrad bei den Antragsstellenden erhöhen. Der Leiter des Bf3R merkt zudem an, dass die Antragstellenden durch gut geschriebene NTPs die Möglichkeit haben, ihre genehmigten Tierversuche verständlich und transparent für die Öffentlichkeit zu kommunizieren sowie ihren Beitrag zu einer Verbesserung des Tierschutzes darzustellen. Eine detaillierte Beschreibung der Versuchsmethoden wird nicht verlangt, um das geistige Eigentum der Wissenschaftler\*innen zu schützen. Auf der Sitzung werden die einzelnen Episoden vorgeführt. Anschließend macht der Leiter des Bf3R darauf aufmerksam, dass die Vertonung der Hintergrundgeräusche noch nicht abgeschlossen ist und dass zusätzlich zu den Lehrvideos ein Leitfaden und ein Glossar auf der Lehrplattform zur Verfügung stehen werden.

#### **Beratungsergebnis der Kommission:**

*Die Kommission unterstreicht die große Bedeutung der Lehrvideos für die junge Generation der Wissenschaftler\*innen und erkundigt sich nach der Altersstruktur der Antragsteller\*innen. Der Leiter des Bf3R antwortet, dass dem BfR keine Daten über die Altersstruktur vorliegen, da die Veröffentlichung der NTPs anonym erfolgt. Die Kommission stimmt dem Leiter des Bf3R zu, dass die kommende Generation der Doktorand\*innen und Postdoktorand\*innen somit besser auf die Kommunikation mit der Öffentlichkeit über Tierversuche und Tierschutz vorbereitet werden kann. Der Leiter des Bf3R merkt an, dass das BfR eine Bewertung des Erfolgs der Lehrvideos in der Zukunft durchführen könnte, um die Qualität der NTPs vor und nach der Einführung der Lehrplattform vergleichen zu können. Ein Kommissionsmitglied fragt nach, ob die NTPs auch zur Information der Wissenschaftler\*innen benutzt werden können, um Wiederholungsversuche z. B. im Rahmen der Genehmigung von Tierversuchen auszuschließen. Der Leiter des Bf3R antwortet, dass die NTPs in erster Linie der Information der Öffentlichkeit über genehmigte Tierversuche dienen. Zusätzlich lassen sich anhand von Meta-Analysen die Forschungsbereiche mit den meisten Tierversuchen und somit Einsparungspotenzial identifizieren.<sup>5</sup> Für die Information der Wissenschaftler\*innen stellt das BfR die Plattform Animal Study Registry<sup>6</sup> zur Verfügung, in der die Versuchsvorhaben mit einer Embargo-Zeit von fünf Jahren präregistriert werden können. Diese Plattform kann unter anderem auch zur Bewertung von Wiederholungsversuchen genutzt werden. Die stellvertretende Vorsitzende der Kommission betont, dass die Tierversuchsdaten bisher separat in verschiedenen Ländern gesammelt und erfasst werden. Der Leiter des Bf3R macht auf die neuen Vorgaben der EU-Kommission aufmerksam, die eine gemeinsame EU-weite Datenbank für NTPs ab dem 1. Januar 2021 vorsehen, an die das BfR seine Informationen über NTPs in Deutschland übermitteln wird. Die Vertreterin des BMEL merkt an, dass das Format für die NTPs schon festgelegt wurde und dass die Übermittlung in deutscher Sprache*

<sup>4</sup> <https://www.3r-smart.de/>

<sup>5</sup> Bert B., et al. *Rethinking 3R strategies: Digging deeper into AnimalTestInfo promotes transparency in in vivo biomedical research.* PLoS Biol. 2017.15(12):e2003217

<sup>6</sup> <https://www.animalstudyregistry.org>

erfolgen wird. Darüber hinaus wird über die wichtige Rolle der Anonymität der Antragsteller\*innen in Kombination mit der Kommunikation der Tierversuche an die Öffentlichkeit diskutiert. Ein Vertreter des BMBF erkundigt sich nach der Art der Nutzung der NTPs und den Rückmeldungen der Bürger\*innen. Eine Mitarbeiterin des BfR merkt an, dass Umfragen der Nutzer\*innen durch das BfR in Planung sind. Bei bisherigen Vorstellungen der AnimalTestInfo-Datenbank hat das BfR festgestellt, dass das Thema Tierversuche für die Bürger\*innen sehr relevant, die Datenbank selbst aber nur einer kleinen Gruppe von ihnen bekannt ist. Das BfR bemüht sich deswegen, den Bekanntheitsgrad der Datenbank zu erhöhen, indem z.B. auf Messen und Veranstaltungen wie die „Lange Nacht der Wissenschaften“ in Berlin dafür geworben wird. Eine Vertreterin des BMEL betont, dass die NTPs der Information der Bürger\*innen dienen und somit für die Beurteilung der Notwendigkeit der Tierversuche durch die Öffentlichkeit sowie für die politischen Entscheidungsprozesse genutzt werden können.

Die Kommissionsmitglieder unterstreichen die große Bedeutung der Bekanntmachung der Lehrvideos über verschiedene Kanäle, die auch die jungen Leute erreichen können. Vorgeschlagen werden Kommunikationskanäle wie YouTube und Instagram sowie eine schnelle Findung der Plattform durch die Suchmaschinen. Die Lehrplattform und das zugangsgeschützte Antragsportal von AnimalTestInfo sollen zum zentralen Informationspunkt der Wissenschaftler\*innen über das Verfassen von NTPs werden.

d. SMAFIRA: Suchmaschine für Alternativmethoden

Ein Mitarbeiter des BfR stellt ein aktuelles Forschungsprojekt vor, welches im Zusammenhang mit gesetzlichen Aufgaben des BfR, d.h. der Beratung zu Alternativmethoden, steht. Gemäß § 7a Absatz 2 Nummer 2 TierSchG muss bei einem Tierversuchsantrag dargelegt werden, dass der verfolgte Zweck nicht durch andere Methoden erreicht werden kann. Das BfR hat sich zum Ziel gesetzt, ein frei verfügbares Online-Tool für die Recherche nach potentiellen Alternativmethoden für einen bestimmten Versuchszweck zu entwickeln. Die Recherche soll mit Hilfe einer künstlichen Methodenkompetenz versuchszweckgenau durchgeführt werden. Das Projekt beinhaltet zwei Aufgabenstellungen: Basierend auf PubMed-Artikeln ist die erste Aufgabe die Literaturrecherche nach ähnlichen Dokumenten anhand eines Referenzdokumentes. Die Anwender\*innen geben das Referenzdokument mit der Beschreibung des gesuchten Versuchszwecks vor und das Tool sucht in der wissenschaftlichen Datenbank, welche äquivalenten und teiläquivalenten Publikationen zum vorgegebenen Dokument bereits erschienen sind. In der zweiten Aufgabe sollen andere Methoden und Verfahren als Tierversuche herausgefiltert werden. Das Ziel ist es, zuverlässige Filter zu generieren, die zwischen der Verwendung eines lebenden Tieres und Proben tierischen Materials (Biopsien, Gewebe, Zellen) unterscheiden. Als Output wird eine Prioritätenliste von Alternativmethodenvorschlägen mit maximal 30 Treffern generiert, die anschließend von Anwender\*innen geprüft wird. Das Recherchetool wird SMAFIRA genannt. Der Name steht für 1) „**SM**Art Features“ für Algorithmen, die Expertenwissen integrieren; 2) „**I**nteraktiv“ für die Anwender\*innen, die die Priorisierung der Trefferliste beeinflussen können; und 3) „**R**anking“ für die Priorisierung einer im Umfang begrenzten Trefferliste. Weitere Ziele des Projekts sind es, Transparenz,

Nachvollziehbarkeit und Verfügbarkeit des automatisierten Rechercheprozesses zu gewährleisten. Ein Mitarbeiter des BfR merkt an, dass das Tool sich noch in der Entwicklung befindet und bisher nur intern im BfR zur Verfügung steht.

### **Beratungsergebnis der Kommission:**

*Die Kommission erklärt die Wichtigkeit des Projekts, von dem die Antragstellenden sowie die Genehmigungsbehörden profitieren können. Die Kommission merkt an, dass das Ranking der Treffer in der Prioritätenliste entscheidend ist und fragt, wie Publikationen priorisiert werden. So könnte z. B. die weite Verbreitung einer Alternativmethode zu einem höheren Ranking führen. Ein Mitarbeiter des BfR erklärt, dass die Anzahl der Übereinstimmungen mit dem Referenzdokument ausschlaggebend für das Ranking sei. Darüber hinaus können zukünftig weitere Parameter wie z. B. eine Auszeichnung der Qualität als 'smart features' eingebaut werden. Ein Vertreter des BMBF erkundigt sich, wie momentan die Recherche nach Alternativmethoden stattfindet. Der Leiter des Bf3R erläutert, dass die Antragsteller\*innen ihre Recherche nach Alternativmethoden nachvollziehbar, z. B. anhand welcher Datenbank und mit welchen Stichwörtern gesucht wurde, im Tierversuchsantrag darlegen müssen. Die Suche erfolgt händisch und wird oft in den Versuchstierkudkursen vermittelt. Darüber hinaus berät das BfR die zuständigen Genehmigungsbehörden in Fragen zu Alternativmethoden. Die Kommission diskutiert Vor- und Nachteile einer automatisierten Suche. Es wird festgestellt, dass die Transparenz bei der Veröffentlichung und Vorstellung des Tools besonders wichtig sei. In der weiteren Benutzung durch die Anwender\*innen sind die Qualität und Zuverlässigkeit des Outputs entscheidend. Ein Mitarbeiter des BfR merkt an, dass die Veröffentlichung der Methode in einer wissenschaftlichen Publikation vorbereitet wird und in der zweiten Jahreshälfte auf Kongressen vorgestellt werden kann. Es wird festgestellt, dass das Tool nicht nur bei der Suche nach Alternativmethoden hilfreich ist, sondern auch bei der Suche nach den für die Tiere weniger belastenden Tierversuchen Unterstützung leisten kann. Darüber hinaus werden für die Zukunft zusätzliche Erweiterungen wie Volltextsuche und Übernahme des Textes aus dem Tierversuchsantrag angestrebt. Die Kommission fragt nach der Verfügbarkeit und Verbreitung der Tools. Eine Mitarbeiterin des BfR erklärt, dass bis zum Ende des Jahres der erste SMAFIRA-Prototyp für die Öffentlichkeit angestrebt wird. Es werden auch erfahrene Nutzer\*innen gesucht, die das BfR bei der Annotation der Schlagwörter sowie beim Testen des Tools unterstützen können.*

## **TOP 4 Schwerpunktthema: Refinement**

### **a. Schmerzempfinden bei Zebrabärblingen**

Ein Mitarbeiter des BfR stellt ein aktuelles Projekt des Kompetenzbereiches 2 des Bf3R vor, in dem es um die Erforschung und Entwicklung von Methoden zur Verminderung von Schmerzen oder Leiden der Versuchstiere geht. Gemäß § 17 der TierSchutz-Versuchstierverordnung (TierSchVersV) gilt, dass „durch die Anwendung schmerzlindernder Mittel oder Verfahren sicherzustellen ist, dass Schmerzen und Leiden bei dem verwendeten Tier auf das geringstmögliche Maß vermindert werden“. Es wird jedoch keine Definition von Schmerzempfinden gegeben. In der Wissenschaft werden Schmerzen oft mit einem subjektiven Gefühl in Verbindung gebracht, das ein Bewusstsein voraussetzt und das nur indirekt gemessen werden kann. So wird auch

bei Fischen als Versuchstiere eine Schmerzbehandlung gesetzlich vorgeschrieben, es fehlen aber aussagekräftige Indikatoren, die eine Beurteilung von Schmerzen erlauben. Bisher wurden Verhaltensänderungen oder physiologische Auswirkungen wie Herzschlag- und Atmungsrate zur Bewertung genutzt. Das Schmerzempfinden entsteht aber erst nach einer integrativen Leistung im Gehirn. Daher hat sich das BfR die Verbesserung des Tierwohls der Fische zum Ziel gesetzt und entwickelt ein Schmerzmodell basierend auf neuronaler Aktivität der Zebraäbblinge. Anhand dieses Modells kann zudem die Wirksamkeit von Analgetika unter verschiedenen Bedingungen evaluiert werden. Nach Mäusen und Ratten sind Fische die am meisten verwendeten Versuchstiere. Zebraäbblinge sind kleine (ca. 4 cm lange) Fische, die leicht zu halten und zu züchten sind. Die Vorteile bei Zebraäbblingslarven sind schnelle Embryonalentwicklung, leichte Zugänglichkeit für molekularbiologische Manipulationen und – aufgrund der Transparenz der Larven – ihre Eignung für mikroskopische Untersuchungen am lebenden Organismus. In der vorgestellten Arbeit wird der Verlauf der Gehirnaktivität in Zebraäbblingslarven gezeigt, nachdem ein Schmerzstimulus auf die Tiere einwirkt. Zunächst soll identifiziert werden, welche Gehirnregionen für die Schmerzwahrnehmung bei Fischen verantwortlich sind. Anschließend lässt sich feststellen, wie sich Schmerzreize in diesen Gehirnregionen auswirken und wie diesen vorgebeugt werden kann, etwa mit Medikamenten (Analgetika). Es werden Ansätze zur Bewertung der Wirksamkeit von Analgetika bei Fischen vorgestellt. Ein Mitarbeiter des BfR merkt an, dass langfristig die Entwicklung eines semiquantitativen Schmerzmodells und die Übertragung der Erkenntnisse auf adulte Fische geplant sind.

#### **Beratungsergebnis der Kommission:**

*Das Thema findet in der Kommission viel Interesse. Die Kommission diskutiert über die Abnahme der neuronalen Gesamtaktivität nach Tricaine-Zugabe. Ein Mitarbeiter des BfR merkt an, dass die Gesamtaktivität sich aus der Aktivität verschiedener Gehirnregionen mit unterschiedlicher Sensitivität zu Tricaine zusammensetzt. Der weitere Fokus des Projekts wird auf den Tricaine-sensitiven Bereichen liegen, die vielversprechende Kandidaten für die Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung sind. Die stellvertretende Vorsitzende der BfR-Kommission betont die Bedeutung der Dosis und des Zeitpunkts der Analgetika-Verabreichung. Die Kommission fragt nach der Methode, die bei der Fluoreszenzmikroskopie eingesetzt wurde. Ein Mitarbeiter des BfR erklärt, dass die Gehirnaktivität im wachen Zustand gemessen wird. Die Zebraäbblingslarven sind in einer dünnen Schicht Agarose immobilisiert, die Feuchtigkeit und Sauerstoff durchlässt. Die stimulierenden Substanzen sowie Analgetika können direkt in das Medium verabreicht werden und gelangen so zu den Fischen. Die Kommission diskutiert über die Übertragung auf adulte Organismen und die Validierung des Modells. Bisher ist eine Validierung auf die Nozizeption – die Wahrnehmung und Übertragung der Schmerzreize durch Schmerzrezeptoren – beschränkt. Ein Mitarbeiter des BfR merkt an, dass bisher kein weiteres Modell, das die Verarbeitung der Reize im Gehirn integriert, etabliert ist. Hier wäre die Verwendung von neuronalen Zebraäbbling-Zellkulturen als Alternativmethode denkbar. Im Hinblick auf die Anzahl der in Tierversuchen eingesetzten Fische und das mangelnde Wissen über deren Schmerzwahrnehmung erklären die Kommission und die Vertreterin des BMEL die Wichtigkeit des Projekts und begrüßt die Weiterverfolgung der vorgestellten Projektziele.*



b. Mäuse im Großgehege – Refinement von Haltung und Perspektive für bessere translationale Forschung

Ein Mitarbeiter des BfR hält einen Vortrag zur Haltung von Mäusen im Großgehege und zu Perspektiven für eine bessere Übertragung (Translation) der Forschungsdaten aus der präklinischen in die klinische Forschung. Die wissenschaftliche Aussagekraft von tierexperimentellen Versuchen hängt unter anderem mit der externen Validität – dem Grad der Generalisierbarkeit (zum Beispiel auf andere Modelle oder andere Versuchsbedingungen) – zusammen. So können das Alter, Komorbiditäten oder Haltungsbedingungen der Versuchstiere die Wirkung verschiedener Medikamente beeinflussen. In den Tierversuchen mit Mäusen werden oft gesunde, junge und männliche Inzuchtindividuen verwendet. Darüber hinaus wird die Haltung in individuell ventilierten Käfigen (IVC-Haltung) bevorzugt, bei der die Versuchstiere unter pathogenarmen Bedingungen und zum Teil ohne stimulierende Ausstattung aufgezogen werden. Dies kann zum einen das Auftreten von haltungsbedingten Verhaltensstörungen (wie Gitternagen, Kreislaufen oder Hochspringen) oder pathophysiologische Organschädigungen bewirken. Zum anderen führt es zu einer geringen externen Validität der Forschungsdaten. Die Haltung in einer semi-natürlichen Umgebung könnten sowohl die Validität der Forschungsergebnisse als auch das Wohlergehen der Versuchstiere erhöhen. Daher wird am BfR an der Entwicklung der semi-natürlichen Haltung der Mäuse gearbeitet, bei der die Tiere in einem Großgehege mit mehreren Ebenen untergebracht sind und sich frei bewegen können. Mit Hilfe eines „Radio Frequency Identification“ (RFID)–Systems können die Tiere durch implantierte Transponder eindeutig identifiziert und ihre Aktivität über lange Zeit aufgezeichnet werden. In der vorgestellten Arbeit wird gezeigt, dass die semi-natürliche Haltung das Auftreten von haltungsbedingten Verhaltensstörungen reduzieren und die allgemeine körperliche Gesundheit (am Beispiel der Knochendichte und Muskelkraft) verbessern kann. Zudem lässt es Ausprägungen komplexer Verhaltensweisen wie zum Beispiel vielfältigere Bewegungs- und Explorationsmuster zu. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Plastizität in der Gehirnregion, die für Lern- und Gedächtnisprozesse verantwortlich ist.<sup>7</sup> Zukünftig kann das Modell zur Analyse spezifischer Verhaltensweisen (wie zum Beispiel Kognition, psycho-emotionales und soziales Verhalten) und zur Phänotypisierung neuer Stämme eingesetzt werden sowie zur erhöhten Übertragbarkeit und Reproduzierbarkeit der Verhaltensversuche beitragen.

**Beratungsergebnis der Kommission:**

*Die Kommission unterstreicht die große Bedeutung der Verbesserung des Tierwohls. Die Kommission diskutiert über die Vorteile und Limitierungen der semi-natürlichen Umgebung. Eine Mitarbeiterin des BfR fragt, welche Auswirkung die semi-natürliche Haltung auf die Varianz der experimentellen Daten hat. Ein Mitarbeiter des BfR erklärt, dass sowohl in den Verhaltensexperimenten als auch in den physiologischen Untersuchungen am Beispiel der Knochendichte eine mit der IVC-Haltung vergleichbare Variabilität beobachtet wurde. Die Kommission erkundigt sich nach dem Raumklima im Großgehege und deren Aufzeichnung. Ein BfR-Mitarbeiter macht deutlich, dass die Raumbedingungen wie Temperatur, Luftfeuchte und -wechselraten über-*

<sup>7</sup> Freund J., et al. Emergence of individuality in genetically identical mice. Science. 2013. 340(6133):756-9

wacht werden. Das Tageslicht im circadianen Hell-Dunkel-Rhythmus wird durch eine Tageslichtlampe simuliert, ohne dass die Tiere einem direkten Licht ausgesetzt sind. Es wird anhand der RFID-Daten deutlich, dass die Tiere Präferenzen für bestimmte Ebenen des Geheges entwickeln, die mit dem Nestbau zusammenhängen. Es wird festgestellt, dass in der Zucht oder in den Modellen mit operativen Eingriffen die semi-natürliche Haltung der Tiere nur mit einem großen Aufwand umgesetzt werden kann. Die Kommission äußert den Wunsch, dass die stimulierende Käfigausstattung („environmental enrichment“) in der immer noch am meisten eingesetzten IVC-Haltung weitgehend standardisiert und den Bedürfnissen der Tiere angepasst werden soll.

## TOP 5 Abschlussdiskussion

### a. „Guidance Document on Good In Vitro Method Practice (GIVIMP)“

Ein Mitarbeiter des BfR stellt ein aktuelles Dokument der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) „Guidance Document on Good In Vitro Method Practice (GIVIMP)“ vor. Die Entwicklung dieser Leitlinien zu bewährten Verfahren bei *In-Vitro*-Methoden wurde von der ‘EU Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing‘ (EURL ECVAM) koordiniert und auf der Webseite der OECD 2018 veröffentlicht.<sup>1</sup> Mit ihnen soll die Zuverlässigkeit und Integrität von *In-Vitro*-Daten für regulatorische Zwecke sichergestellt werden. Um den Bekanntheitsgrad der GIVIMP-Leitlinien zu steigern und gute und standardisierte wissenschaftliche Praxis im Rahmen der *In-Vitro*-Methoden zu etablieren, plant das BfR, die Europäische Kommission bei der Ausarbeitung von E-Learning-Modulen zu unterstützen und auch eigenständig Informationen über die Homepage des BfR bereitzustellen. Die E-Learning-Module der Europäischen Kommission sollen 2020 veröffentlicht werden. Zusätzlich plant das BfR in Kooperation mit Charité 3R einen Workshop für Wissenschaftler\*innen zur Vorstellung der Leitlinien auszurichten und darauf aufbauend Lehrinhalte im Dialog weiter zu entwickeln und zur Verfügung zu stellen.

#### **Beratungsergebnis der Kommission:**

*Die Kommission empfiehlt den Bekanntheitsgrad und die Implementierung der GIVIMP-Leitlinien weiter voranzutreiben. Besonders in den universitären Einrichtungen kann es zu robusteren und reproduzierbaren In-Vitro-Daten führen. Ein Kommissionsmitglied stellt Erfahrungen mit einer Arbeitsgruppe vor, die für die Umsetzung der Leitlinien gegründet wurde.*

### b. Vertragsverletzungsverfahren gegen Deutschland zur EU-Versuchstierrichtlinie

Die Richtlinie 2010/63/EU zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere wurde im Jahr 2013 in Deutschland in nationales Recht umgesetzt. Die Europäische Kommission überprüft die Umsetzung in allen EU-Mitgliedsstaaten. Im Jahr 2018 hat die Europäische Kommission gegen Deutschland ein Vertragsverletzungsverfahren wegen offener Fragen zur Umsetzung der Richtlinie eingeleitet. Eine Vertreterin des BMEL berichtet über den aktuellen Stand des Vertragsverletzungsverfahrens gegen Deutschland. Als Reaktion hat die Bundesregierung Entwürfe für eine Änderung des TierSchG, der TierSchVersV und der Versuchstiermeldeverordnung zur

Änderung des nationalen Rechts vorgelegt. Damit soll die Umsetzung der Richtlinie 2010/63/EU sichergestellt werden.

**Abschließendes Beratungsergebnis der Bf3R-Kommission:**

Die Auswahl der Projekte und die Vorträge der Sitzung finden viel Interesse und die Kommission begrüßt das Engagement der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des BfR in den vorgestellten Bereichen. Der Leiter des Bf3R bedankt sich für das positive Feedback. Für die nächsten Sitzungen werden folgende weitere Themen vorgeschlagen: 1. Besichtigung der Aquakultur und 2. Tierversuche in der chemischen Industrie auf europäischer Ebene. Eine Mitarbeiterin des BfR merkt an, dass sich die Aquakultur momentan im Umbau befindet und noch keine Prognose über den Zeitpunkt der Wiederinbetriebnahme gegeben werden kann. Der Leiter des Bf3R betont zudem die beratende Funktion des BfR bei den europäischen Institutionen.

Die stellvertretende Vorsitzende Frau Prof. Dr. Thöne-Reineke bedankt sich bei allen Mitgliedern für ihre Teilnahme und schließt die heutige Sitzung. Die nächste Sitzung der Kommission wird voraussichtlich im September 2020 in Berlin stattfinden.