

An das Bundesamt für
Veterinärwesen
z.Hd. Frau Ursula Moser
Schwarzenburgstrasse 155
3003 Bern

Zürich, den 15. April 2009

Stellungnahme zur Verordnung des BVET über die Versuchstierhaltungen und die Erzeugung gentechnisch veränderter Tiere sowie die Verfahren bei Tierversuchen (Tierversuchsverordnung).

A. Generell:

Die vorgelegte Verordnung ist in vielen Punkten schwer oder nicht in die Praxis umsetzbar und in Teilen in Widerspruch zu den Grundprinzipien von 3R (Refine, Reduce, Replace) und zur Tiergesundheit (Animal Welfare). Dies ist äusserst bedenklich zusammen mit der Tatsache, dass eine übermässige und absolut unnötige Verbürokratisierung der Tierversuche stattfinden würde. Dies würde in der Praxis die Durchführung wichtiger Studien mit einem realistischen Zeit-, Personal- und Kostenaufwand verhindern. Dies insbesondere, wenn man bedenkt, dass schon jetzt die Kosten für Tierhaltung und -versuche an Universitäten exorbitant sind und nur zu einem Bruchteil vom SNF finanziert werden – das zusätzliche benötigte Personal werden sich nur wenige Wissenschaftler leisten können.

Falls die Verordnung wie jetzt vorgelegt in Kraft tritt, werden grosse Bereiche der Life Science und Klinisch- Angewandten Forschung signifikant behindert. Die vorgelegte Fassung der Verordnung würde daher die Kompetitivität und weitere positive Entwicklung der Life Sciences am Forschungsplatz Schweiz im Vergleich zum Europäischen Umfeld und den USA massiv benachteiligen. Es müsste befürchtet werden, dass die Global Players (z.B. Pharmazeutische Industrie) Tierversuche aus der Schweiz in das benachbarte Ausland und andere Länder mit keinen oder weniger restriktiven Verordnungen auslagern werden, was sicherlich nicht im Sinne der Tierversuchskritiker wäre. Eine aus einer übermässig restriktiven Verordnung resultierende Verhinderung von Tierversuchen in der Life Science Forschung

widerspricht auch der mehrfach geäusserten Unterstützung der Schweizer Stimmbürger für die Forschung mit Labortieren. Die unten aufgeführten spezifischen Kommentare sollen helfen, eine verbesserte und in der Praxis umsetzbare Verordnung zur Durchführung von Tierversuchen in der Schweiz unter Wahrung der Würde, der 3R Prinzipien und der Animal Welfare von Versuchstieren zu entwickeln.

B. Spezifisch:

Art. 3: Die maximale Beschränkung der Einzelhaltung männlicher Mäuse auf 3 Monate ist aus folgenden Gründen nicht nachvollziehbar und widerspricht diametral den 3R Prinzipien:

1. Männliche Mäuse, welche für Verpaarungen mit Weibchen gebraucht werden, müssen bereits nach der ersten Verpaarung einzeln gehalten werden, da sie danach z.B. andere Männchen bekämpfen würden. Dies gilt für alle Linien und ist im Sinne der Tiergesundheit notwendig.
2. Einzeln gehaltene Männchen können jedoch für mindestens 12 Monate für natürliche Verpaarungen oder solche mit superovulierten Weibchen (Erzeugung von Spenderembryonen für ES-Zell und Vorkern-Injektionen) gebraucht werden.
3. Männchen (inkl. schwierig zu erzeugende Träger von Mehrfachmutanten) nach drei Monaten Einzelhaltung zu töten (was Art. 3 de facto impliziert), ist Verschwendung von kostbaren Versuchstieren und widerspricht der von 3R geforderten „Reduktion“.

Art.5: Nicht invasive Methoden zur Markierung kleiner Nager:

1. Alle potentiell transgenen Mäuse müssen zur Genotypisierung markiert werden, dazu gibt es zurzeit keine sicheren nicht invasiven Alternativen, wie durch Art. 5 impliziert wird.
2. Ein Verbot der invasiven Markierung wie in Abschnitt 1 formuliert ist daher unlogisch.
3. Dies wird auch durch die Möglichkeit der versuchsbedingten Ausnahmen „im Einzelfall“ nicht relativiert, da es hierbei nicht um Einzelfälle, sondern um die Gesamtheit der Versuche handelt, in denen transgene Mäuse eingesetzt werden. Dies stellt die überwältigende Mehrheit aller Versuche mit kleinen Nagern dar.

Art. 8, Abschnitt1, 2, Anhang 1: Durch die gewählte Formulierung wird in der Schweiz die potentielle (Weiter-) Entwicklung von Methoden zur Erzeugung gentechnisch veränderter Tiere für die Forschung (z.B. Mäuse) de facto verboten, was:

1. die Forschungsfreiheit einschränkt,
2. den Forschungsplatz Schweiz benachteiligen wird,
3. die Verbesserung bestehender Methoden verhindert.
4. In Anhang 1 fehlen verschiedene weltweit bereits routinemässig angewandte neuere Methoden, wie zum Beispiel:
 - die Erzeugung von Chimären Mäusen durch Aggregation von Stammzellen mit Blastozysten;
 - die Erzeugung von transgenen Fröschen (z.B. *Xenopus laevis*) und auch Hühnern für Forschungszwecke (transient in Embryonen und als permanente transgene Linien).

Art. 9, Abschnitt 1a: Genotypisierung mittels Untersuchung von Kot, Haaren oder Speichel:

1. Diese Untersuchungsmethoden funktionieren nicht reproduzierbar und sind international nicht akzeptiert für Nager- dies trotz vereinzelter Publikationen.
2. Ein Beispiel: Im Auftrag des Veterinäramtes Basel wurde von der Forschungsgruppe

des Verfassers eine publizierte Methode zur Genotypisierung von Mäusen mittels Speichelabstrichen ausgiebig getestet - ohne reproduzierbare Resultate. Dies wurde schliesslich auch von den Autoren der publizierten Studie per E-Mail bestätigt, mit der Anmerkung, dass im Labor der Autoren nun eine neue und viel bessere Methode benutzt werde – Schwanzbiopsien.

3. Für Mäuse (und Ratten) gibt es neben Blutentnahmen folgende verlässliche und weltweit gebräuchliche Methoden zur Genotypisierung: Schwanz- und Zehengliederbiopsien (meist 100% zuverlässig), Ohrlochbiopsien (etwa 90- 100% zuverlässig, da nicht in allen Fällen genug DNA isoliert werden kann).
4. Daher müssen die hier in Punkt 3 genannten Methoden (Schwanz-, Zehenglied- und/oder Ohrlochbiopsien) als Standardmethoden ohne versuchsbedingte Begründung weiterhin zugelassen sein.
5. Methoden welche nicht zuverlässig sind, wie Genotypisierung aus Kot, Speichel oder Haaren sollten in der Verordnung nicht genannt werden oder besser als zu risikoreich ausgeschlossen werden. Dies vor allem, um die Rate der Falschgenotypisierungen so klein wie möglich zu halten. Durch eine grosse Fehlerrate bei der Genotypisierung würden viele Tiere unnötig getötet werden müssen; z.B. dadurch dass transgene Tiere als „negativ“ eliminiert werden oder im Gegensatz bei falsch „positiven“ Tieren die gesamte nächste Generation eliminiert werden muss.
6. Das Verwenden von unzuverlässigen Genotypisierungsmethoden (z.B. Kot, Speichel, Haare bei Mäusen) widerspricht daher (siehe Punkt 5) diametral den Prinzipien der 3R und überwiegt bei weitem den potentiellen kurzzeitigen Schmerz z.B. bei der fachgerechten Entnahme einer Schwanzbiopsie.
7. Art. 9 so neu formuliert werden, dass der Vorrang den zuverlässigsten Genotypisierungsmethoden gegeben wird.

Art. 9, Abschnitt 3: Amputation des ersten Zehengliedes in den ersten 7 Tagen nach der Geburt. Dieses Zeitfenster ist zu knapp bemessen, da die Zehen in diesem Alter noch sehr klein und gedrunken sind. Daher kann das 1. Zehnglied nur erahnt, aber nicht erkannt werden. So wird unweigerlich mehr als gewollt von den Zehen amputiert, das optimale Alter für eine Amputation des ersten Zehenglieds liegt bei 12 bis 14 Tagen, wie sich in der Praxis bewiesen hat.

Art. 11, Abschnitt 3, 4: Diese beiden Abschnitte können so interpretiert werden, dass zusätzlich zu den potentiell belasteten, genetisch veränderten Linien Wildtyptiere des gleichen genetischen Hintergrundes zu Vergleichszwecken gehalten werden müssten.

1. Eine Belastung oder prä-/perinatale Mortalität kann jedoch sehr einfach und viel besser durch Vergleich mit Heterozygoten (bei rezessiven Mutanten) und Wildtyptieren (bei dominanten Transgenen) aus dem gleichen Wurf festgestellt werden. Insbesondere sollen die erwarteten Mendelschen Anteile mit den tatsächlich durch Genotypisierung festgestellten Anteilen von z.B. transgenen Tieren verglichen werden, um z.B. Genotyp assoziierte Mortalität festzustellen.
2. Statistisch signifikante Abweichungen der Wurfgrössen vom Erfahrungsmittelwert der Tierstation sind weitere Indizien (aber kein Beweis) für Fertilitätsprobleme oder frühe Mortalität. Diese Parameter sind integraler Teil jedes genetischen Tierexperiments, können jedoch durch Umweltfaktoren und genetische Drifts beeinflusst werden.
3. Ein laufender Vergleich mit zusätzlich gehaltenen Tieren desselben genetischen Hintergrundes ist daher komplett unnötig und nicht im Sinne der 3R (Refine-Reduce).

Art. 12, Abschnitt 1-4 und Anhang 4: Insbesondere die in Anhang 4, Tabelle 1 vorgeschlagene Belastungserfassung ist in vielen Punkten vage und bei Neugeborenen und Jungtieren nicht ohne grosse Gefahr des Verlustes von ganzen Würfen.

1. Die praktische Erfahrung zeigt, Mütter mit Nestlingen (insbesondere mit transgenen Foundertieren) möglichst wenig gestört werden sollen, um z.B. Verweigerung und/oder Kannibalismus durch die Mutter zu vermeiden. Daher wird bis jetzt eine tägliche Sichtkontrolle aller Käfige mit nicht abgesetzten Jungtieren empfohlen und nur beim Feststellen von toten Jungtieren eine weitergehende Kontrolle. Zusätzlich werden alle Tiere bei der Umsetzung (im Schnitt einmal pro Woche) eingehend kontrolliert.
2. Die nun neu vorgeschlagene detaillierte Kontrolle, insbesondere in den ersten 5 Tagen nach Geburt, bedingt eine massive und völlig unnötige Störung des Nestes, was zu erhöhtem Stress und dadurch verursachtem Kannibalismus führen kann. D.h. Abschnitt 2 widerspricht den guten Prinzipien der Tierhaltung und Tiergesundheit.
3. Viele der in Tabelle 1 aufgeführten Kriterien zur Belastungserfassung bei gentechnisch veränderten Linien sind subjektiv und nicht objektiv beobachtbar, d.h. entbehren einer direkten Feststellung der kausalen Verbindung mit der vorliegenden genetischen Veränderung und können so nicht in die definitive Verordnung aufgenommen werden. Einige Beispiele:
 - Tote Jungtiere und Kannibalismus durch die Mausmütter können auch durch deren Unerfahrenheit (erste Würfe) und/oder Umweltstress (siehe Punkt 2) verursacht werden.
 - Allgemeinzustand: Chimäre Neugeborene sind häufig grösser als nicht Chimäre Mäuse, aber entwickeln sich völlig normal. Und spontane Faktoren (z.B. unbemerkter Genetic Drift in Mausweibchen von Kommerziellen Lieferanten) kann zu generellem Kleinwuchs führen.
 - Verhalten während des Umsetzens (Apathie, Schreckhaftigkeit) und Beobachtung des unbeeinflussten Verhaltens (Haltung, Aktivität, Bewegungen, Sozialverhalten): Alle diese Kriterien werden stark durch die ausführende/beobachtende Person, die Umgebung, Tageszeit und weitere Umweltfaktoren beeinflusst (= sind absolut subjektiv und nicht objektiv feststellbar). Zur Feststellung solcher Defekte sind definierte und sehr aufwendige Verhaltenstests notwendig (d.h. Versuche durch Experten).

Art.15: Provisorische Meldung von vermuteten Belastungen durch das E-Tierversuchssystem. Dieser Artikel führt zu einer unnötigen zusätzlichen administrativen Belastung aller Beteiligten und wird dazu führen, dass das E-Tierversuchssystem mit provisorischen und häufig auch falschen Daten überschwemmt werden wird. Zusätzlich müssen in bestehenden Versuchstier-stationen massiv neues Personal eingestellt werden, welches sich nur um solche unnötigen administrative Belange kümmern wird, hier besteht die Gefahr, dass der jetzt schon enge finanzielle Rahmen an Universitäten für Tierversuche gesprengt wird und Tierversuche nicht mehr regulär durchgeführt werden können. Dieser Artikel macht auch von der Praxis der Tierversuche her gesehen keinen Sinn und sollte aus folgenden Gründen komplett gestrichen werden mit einer entsprechenden Anpassung von Art. 16 (Definitive Meldung).

1. Nach der erfolgreichen Etablierung einer neuen, gentechnisch veränderten Linie (d.h. Fortpflanzung der Foundertiere) wird der Versuchsdurchführende in Zusammenarbeit mit den Tierpflegern im Interesse des wissenschaftlichen Versuchs alles unternehmen, um die erwarteten und unerwarteten Phänotypen (= Belastungen) festzustellen und zu analysieren. Dazu werden in der Regel die eingeführten

Transgene oder Mutationen in einen definierten genetischen Hintergrund gekreuzt und das Auftreten von Phänotypen in heterozygoten und homozygoten Tieren in Korrelation mit den Genotypen nachgewiesen. Für eine statistisch signifikante Abklärung werden je nach Schwere der Phänotypen mehr oder weniger Tiere benötigt um spontane Variationen auszuschliessen oder z.B. schwache Phänotypen mit inkompletter Penetranz festzustellen (d.h. nicht jedes Tier des fraglichen Genotyps zeigt den Phänotyp). Bei einer neuen genetisch veränderten Mauslinie dauert eine solche Erstuntersuchung normalerweise 2-3 Generationen oder 6-9 Monate um erste, statistisch signifikante Resultate zu liefern.

2. Erst wenn solche statistisch verifizierten Datensätze vorhanden sind, soll eine Meldung erfolgen müssen, alles andere ist wissenschaftlich und auch aus Gründen der Tiergesundheit wertlos (d.h. keine Meldungen von nicht gesicherten Befunden wie in Art .15 vorgeschlagen). Die Eingabe grosser Mengen von nicht gesicherten und potentiell falschen Daten in eine Datenbank wie von Art. 15 gefordert, führt das ganze System in kurzer Zeit ad absurdum.
3. Art. 16. sollte so angepasst werden, dass neu generierte genetisch veränderte Linien zum Zeitpunkt der genotypisch verifizierten Geburt der Foundertiere (z.B. Tierart, Name der Linie und Konstrukt) in die E-Tierversuchsdatenbank eingetragen werden, aber die Belastungen oder Unbelastetheit erst, wenn die verlangten 100 Tiere differenziert kontrolliert worden sind. Dies da ohne statistisch gesicherte Daten keine wirkliche Abwägung der allfälligen Belastungen stattfinden kann, d.h. die Behörde gar nicht eingreifen kann (z.B. Einschränkung der Versuche etc.). Nach Streichung von Art. 15 kann in Art. 16 auch eine maximale Zeitspanne für das Einreichen einer definitiven Meldung der Belastungen, respektive Unbelastetheit von neu generierten Linien definiert werden. Eine Maximallimite für Einreichung der Meldung nach der Untersuchung von 100 Tieren oder maximal 12 Monaten nach Eintrag der Foundertiere wäre von der Praxis her gesehen gut machbar.

Für «Forschung für Leben»

Prof. Dr. Rolf Zeller
Developmental Genetics
Department of Biomedicine
University of Basel Medical Faculty
Mattenstrasse 28
CH - 4058 Basel