

Tierschutz und Wissenschaft

F. P. Gruber, M. Bühler, M. Deutsch, D. Hafner (†)*, S. Scheiwiller

Zusammenfassung

Der Artikel befasst sich mit der historischen und rechtlichen Situation der Tierversuche in der Schweiz sowie den damit einhergehenden ethisch-gesellschaftlichen Konflikten. In allen modernen Tierschutzgesetzen ist die Verpflichtung festgeschrieben, nach Alternativmethoden zu suchen. Diese werden heute nach internationalem Übereinkommen durch das 3R-Prinzip (*Replace, Reduce, Refine*) von Russel und Burch [1] definiert. Es war eine Reihe von Jahren in seiner Bedeutung unerkannt, doch ab Mitte der 70er Jahre führte es zu einem Wandel in der Beziehung zwischen Tierschutz und Wissenschaft. Nicht mehr das Gegeneinander, sondern das Miteinander bei der Lösung wissenschaftlicher, aber auch gesellschaftlicher Probleme steht seither im Vordergrund. Der Anerkennung des 3R-Prinzips kann sich heute praktisch kein tierexperimentell tätiger Wissenschaftler mehr entziehen. Mit einigen Beispielen werden erfolgreiche Projekte aus der 3R-Forschung vorgestellt und diskutiert.

Historisches

Tierversuche sind keine Erfindung der Neuzeit. Historisch traurige Berühmtheit erlangten in der Schweiz die Tierversuche des Albrecht von Haller (geb. 1708 in Bern), der mit heute fast unfassbarer Grausamkeit die Qualen der von ihm traktierten Katzen, Hunde und anderen Haustiere akribisch notierte [2].

Im ausgehenden 19. Jahrhundert kam es zu den ersten Protesten gegen Tierversuche, in der Schweiz ebenso wie in anderen europäischen Ländern. Der zunehmende medizinische Fortschritt forderte seine Opfer. Nicht nur für die Entwicklung und Prüfung von Arzneimitteln werden Tierversuche gemacht. Etwa gleichviel Tiere werden bei sicherheitstoxikologischen Tests verwendet sowie zur Erkennung von Umweltschäden. Die bedeutendste Entwicklung der Tierzahlen erfolgte in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts. Nach einer vorübergehend starken Reduktion beobachten wir heute wieder einen Anstieg der Tierzahlen, bedingt hauptsächlich durch die Erzeugung transgener Tiere in der Grundlagenforschung. Aus der letzten

Statistik des Bundesveterinäramts geht hervor, dass im Jahr 2002 gegenüber dem Vorjahr die Gesamtzahl der Versuchstiere in der Schweiz um 8,8% auf total 485 969 Tiere angestiegen ist, darunter 2511 Hunde und 476 Primaten.

In der Schweiz wurden von seiten der Tierversuchsgegner mehrere Versuche unternommen, über Volksabstimmungen Tierversuche abzuschaffen. Einzig die moderat formulierte Abstimmung zur «drastischen und schrittweisen Einschränkung der Tierversuche (weg vom Tierversuch)» im Jahr 1992 ergab jedoch einen Achtungserfolg für den Tierschutz mit 43,8% Ja- und 54,2% Nein-Stimmen. 1992 bejahten Volk und Ständerat ausdrücklich, dass der Bund der Würde der Kreatur Rechnung zu tragen habe, und im Jahr 2002 beschlossen National- und Ständerat mit grossem Mehr, dass Tiere in der Schweiz künftig keine Sachen mehr sein sollen.

Was sind Alternativmethoden?

Was nun können sogenannte Alternativmethoden leisten, wie sind sie definiert, inwieweit sind sie anerkannt, können sie uns tatsächlich helfen, die Versuchstierzahlen zu reduzieren oder Leiden und Schmerzen zu vermindern?

Es besteht ein breiter internationaler Konsens, bei der Definition von Alternativmethoden das sogenannte 3R-Prinzip von Russel und Burch [1] zu verwenden.

Dieses Prinzip führte ab Mitte der 70er Jahre zu einem Wechsel in der Beziehung zwischen Tierschutz und Wissenschaft. Dabei stehen die 3Rs für *Replacement*, also den Ersatz von Tierversuchen durch Versuche an schmerz- und leidensfreier Materie, für *Reduction*, also die Verminderung der Tierzahlen in den Tierversuchen, und für *Refinement*, die Verminderung der Belastung für alle Tiere, die trotzdem noch in Versuchen verwendet werden müssen.

Nicht mehr das Gegeneinander, sondern das Miteinander bei der Lösung wissenschaftlicher Fragestellungen steht seither im Vordergrund. Europaweit wurden Stiftungen und Gesellschaften gegründet, die dieses Prinzip propagierten und versuchten, es in die Universitäten und Industrielabors zu tragen. Was anfangs oft belächelt wurde, konnte sich mittlerweile im wesentlichen durchsetzen. Die älteste Schweizer

* Der Vorstand der Ärztinnen und Ärzte für Tierschutz in der Medizin widmet diesen Artikel der leider viel zu früh verstorbenen Kollegin Doris Hafner.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Franz P. Gruber
c/o Ärztinnen und Ärzte
für Tierschutz in der Medizin
Postfach 2011
CH-8032 Zürich

E-Mail: mail@aerztefuertierschutz.ch

Internet:
www.aerztefuertierschutz.ch

Stiftung, die es unternahm, nicht mehr gegen die Wissenschaft zu agitieren, sondern zusammen mit Forscherinnen und Forschern dem 3R-Prinzip von Russel und Burch zum Durchbruch zu verhelfen, ist die Stiftung Fonds für versuchstierfreie Forschung (FFVFF) in Zürich (www.ffvff.ch), Herausgeberin der Zeitschrift ALTEX (Alternativen zu Tierexperimenten, www.altex.ch). Mit dieser Stiftung arbeiteten die Schweizer «Ärzte gegen Tierversuche», die sich bereits 1979 etablierten, eng zusammen. Um sich neu zu definieren, benannten sich die Ärzte 1995 nach einer Urabstimmung um und heissen seither «Ärztinnen und Ärzte für Tierschutz in der Medizin» (www.aerztefuertierschutz.ch).

Das 3R-Prinzip ist mittlerweile in der Rechtsprechung aller europäischen Industriestaaten etabliert, in OECD-Richtlinien und Arzneibuchvorschriften anerkannt und wird auch von der ESF (European Science Foundation), der Dachorganisation der Europäischen Wissenschaftsgesellschaften, allen Mitgliedverbänden zur Beachtung und Weiterentwicklung empfohlen. Amerikanische Tierschützer beklagen allerdings immer noch den geringen Stellenwert der 3R-Forschung in den USA (s. ALTEX 1/2003), während Schwellenländer wie Indien auf diesem Prinzip aufbauen, und in Ländern wie der Ukraine die Muskelphysiologie den angehenden Ärzten längst durch modernste Myographen nähergebracht wird, während in Genf noch immer Frösche zu diesem Zweck geköpft werden.

In der Schweiz sind Alternativmethoden nach Art. 61 der Tierschutzverordnung bindend vorgeschrieben. Dort heisst es wörtlich: «Ein Tierversuch darf nicht bewilligt werden, wenn [...] sein Ziel mit Verfahren ohne Tierversuche erreicht werden kann, die nach dem jeweiligen Stand der Erkenntnisse tauglich sind.» In der EU werden Alternativmethoden bereits seit der Richtlinie 86/609/EWG, also seit 1986, gefordert. Darin heisst es sinngemäss, dass wegen der Verpflichtung des Menschen, alle Tiere zu achten, die EU entschlossen sei, die Verwendung von Tieren für Versuche zu begrenzen, insbesondere durch die Erforschung von Ersatzmethoden und die Förderung des Einsatzes dieser Methoden. Seit dem Jahr 2000 verlangt auch die ESF, die Dachgesellschaft aller europäischen Wissenschaftsgesellschaften, die Hinwendung zum 3R-Prinzip.

ESF strongly endorses the principles of the "Three Rs". This means that efforts ought to be taken to replace the use of live animals by non-animal alternatives, to reduce the number of animals used in experiments to the minimum that is required for obtaining

meaningful results and to refine procedures, so that the degree of suffering is minimised. Research aiming at improving the welfare of animals should be encouraged and actively supported by ESF member organisations.

In der Schweiz haben sich die massgebenden Akademien darauf geeinigt, «Ethische Grundsätze und Richtlinien für wissenschaftliche Tierversuche» der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften und der Schweizerischen Akademie der Naturwissenschaften [3] zu erlassen und für alle Forschenden in der Schweiz verbindlich vorzuschreiben.

Unter anderem heisst es in Ziffer 4.6: «Versuche, die dem Tier schwere Leiden verursachen, müssen vermieden werden [...]. Durch Änderung der zu prüfenden Aussage [...] oder indem auf den Erkenntnisgewinn verzichtet wird [...]» und in Ziffer 5.6: «[...] Wissenschaftlich tätige Personen sind verpflichtet, sich über Fragen des Tierschutzes weiterzubilden und die Entwicklung von Alternativmethoden zu unterstützen.»

Wichtig sind aber nach wie vor die Freiwilligkeit und Begeisterung, mit denen Wissenschaftler/innen an Universitäten, aber auch in der Industrie und in Behörden mit dem Vorgehen nach dem 3R-Prinzip einen Tierversuch nach dem anderen aus den Pharmakopöen und Richtlinien der OECD eliminieren. Enthusiasmus alleine reicht natürlich nur aus, um Tierversuche in der Grundlagenforschung zu reduzieren. Sobald behördliche Zulassungsverfahren im Spiel sind, müssen die Alternativmethoden ein Validierungsverfahren durchlaufen, um die Sicherheit der Konsumenten und Patienten zu gewährleisten. In Europa ist dafür das von der EU gegründete Validierungszentrum ECVAM (European Center for the Validation of Alternative Methods) in Ispra am Lago Maggiore zuständig. Auf der Website (<http://ecvam.jrc.cec.eu.int/>) dieser Einrichtung kann ständig nachgesehen werden, welche Verfahren bereits anerkannt sind und welche gerade in der Prüfung sind. In den USA wurde ein vergleichbares Institut (ICCVAM) gegründet.

So ist aus einem vielbelächelten Beginn in der Mitte der siebziger Jahre eine weltweit aktive Forschungsrichtung entstanden, die interdisziplinär und auf hohem wissenschaftlichem Niveau Tierschutz in die Forschung trägt und damit nicht selten auch noch die Qualität der Forschung entscheidend verbessert. Denn es darf nicht verschwiegen werden, dass die Validierung, also die Feststellung, dass eine Ersatzmethode tauglich ist, einen Tierversuch zu ersetzen, oft scheitert, weil der Tierversuch derart

unreproduzierbare Daten liefert, dass statistisch ein Vergleich der Alternative mit ihm nicht möglich ist. Diese Situation lag beim erhofften Ersatz des Draize-Tests vor, dem Augenreiztest am Kaninchen. Aber auch die Ergebnisse des früheren LD50-Tests unterschieden sich von Labor zu Labor des öfteren um Potenzen. Fast 20 Jahre dauerte es, bis die vom FFVFF in Zürich angestossene Entwicklung zum Ersatz dieses Tests Erfolg hatte [4].

Dies zeigt andererseits auch, mit welcher Geduld und welchem Stehvermögen 3R-Organisationen ausgestattet sein müssen. Einer Geduld, an der es so manchem traditionellen Tierschutzverein leider oft fehlt.

Beispiele für erfolgreiche Alternativmethoden

Im folgenden sollen zur Veranschaulichung einige Versuche beschrieben werden, die sich bereits erfolgreich mit Alternativmethoden durchführen lassen. Natürlich ist diese Aufzählung willkürlich und unvollständig. Umfangreiche Informationen sind über das Internet erhältlich (<http://altweb.jhsph.edu/>).

Alternativen in der Impfstoffprüfung

Impfstoffe sind Biologika. Sie müssen, wegen der von Charge zu Charge möglichen Abweichungen in ihrer Wirksamkeit, von Mal zu Mal neu geprüft werden. Dabei werden die unterschiedlichsten Parameter bestimmt (Wirksamkeit, Pyrogenität, Toxizität, Identität). Besonders belastend dabei ist der Test auf die Wirksamkeit (Potenz) des Impfstoffs. Sowohl mit Testchargen geimpfte Tiere als auch ungeimpfte Kontrollen werden mit dem Erreger infiziert. Früher mussten zur Kontrolle 80% der infizierten, aber nicht geimpften Tiere sterben. Heute werden nur noch geimpfte Tiere mit dem ELISA-Test überprüft. Der Test zeigt die sogenannten protektiven Antikörper an, gibt also Auskunft darüber, ob die Charge tauglich ist und in den Handel kommen darf. Dies ist zwar immer noch ein Tierversuch, aber es werden weniger Tiere mit vor allem sehr viel geringerer Belastung eingesetzt. Dies gilt noch nicht generell, aber es werden jedes Jahr mehr Impfstoffe, für die das Europäische Arzneibuch diese Alternativmethode zulässt [5]. Problematisch ist nach wie vor der Wirksamkeitstest für Polioimpfstoffe. Nur Primaten können an Polio überhaupt erkranken, infolgedessen werden auch für jede einzelne Impfstoffcharge weltweit Primaten verwendet, um die Wirksamkeit der Charge zu

prüfen. Amerikaner und Japaner verwenden mittlerweile transgene Mäuse, die an Polio erkranken können und sehen darin ein *Refinement*, da die Verwendung von Mäusen statt Primaten viele versuchsbegleitende Belastungen dieser hochsensiblen Spezies ausschliesst. Trotzdem sehen die Autoren dieses Berichts darin höchstens eine Übergangslösung, da sie es für bedenklich halten, als Alternativmethode lediglich eine Tierart durch eine andere zu ersetzen.

Die Zukunft gehört allerdings Impfstoffen einer neuen Generation, die halb- oder vollsynthetisch hergestellt werden können und deshalb nicht mehr als Biologika von Charge zu Charge auf ihre Tauglichkeit hin geprüft werden müssen.

Der LD50-Test hat ausgedient

Früher mussten für alle Chemikalien die LD50-Konzentrationen bestimmt werden, die Konzentration also, bei der 50% der Tiere verenden. Meist mussten sogar mehrere Tierarten getestet werden. Dies mit der Begründung, dass man von einer einzigen Art nicht mit der nötigen Sicherheit auf die Verhältnisse beim Menschen schliessen könne. Eine schreckliche Leichenzählerei. Nach fast 20jährigem Ringen, ausgelöst durch den FFVFF in Zürich [4], hat die OECD im November 2000 die entsprechende Richtlinie 401 für ungültig erklärt. Es gelten nun Methoden, bei denen weniger Tiere geringer belastet werden [6]. Zudem ist ein vorzeitiger Versuchsabbruch möglich und durch verschiedene nationale Gesetze bereits vorgeschrieben. Die OECD will den Tod nicht mehr länger als Parameter in Tierversuchen akzeptieren, sondern nur noch humane Endpunkte [7]. Was den Autoren dieses Berichts dabei Sorge macht, ist die Tatsache, dass trotz der Ungültigkeitserklärung der OECD viele Länder nach wie vor den LD50-Test als Prüfung akzeptieren und nicht aktiv gegen die Experimente vorgehen. Es dauerte über 20 Jahre, die OECD von der Unsinnigkeit dieses Tests zu überzeugen. Nun müssen noch die einzelnen Staaten davon überzeugt werden, die neuen Tests auch einzuführen. Denn die Richtlinien der OECD haben keinen gesetzgeberischen Charakter.

Doch was in OECD-Richtlinien geregelt ist, gilt nicht automatisch für die Zulassung von Arzneimitteln. Um Botulinumtoxin auf den Markt bringen zu können, das kosmetisch zur Glättung von Gesichtsfalten verwendet wird, müssen z.B. allein in Deutschland jährlich 30 000 Mäuse einen sehr qualvollen Tod erleiden, nach Muskellähmungen und Sehstörungen verenden sie schliesslich an einer Lähmung der Atmungsmuskulatur. Im Europäischen Arznei-

buch ist für die Chargenprüfung dieses gefährlichen Giftes, das zu 50% für kosmetische Zwecke verwendet wird, immer noch der klassische LD50-Test vorgeschrieben [8].

Tumorstadium auf der Chorioallantois-membran des bebrüteten Hühnereies

Bisher werden Tumorstadien von Krebspatienten üblicherweise immundefizienten Nacktmäusen, die den Tumor nicht abstossen können, unter die Haut verpflanzt. Das Tumorstadium wird geprüft, Chemotherapie und andere Therapieansätze können in ihrer Wirksamkeit geprüft werden, ehe das Behandlungskonzept am Patienten Anwendung findet. An der Universitätsklinik Ulm ist man andere Wege gegangen. Statt unter die Haut der Nacktmaus werden die Tumoren auf die Chorioallantoismembran (HET-CAM) von bebrüteten Hühnereiern aufgetragen. Die Tumoren wachsen dort perfekt, sie sind einer Medikation zugänglich und sie werden vom Hühnerembryo sogar mit Gefässen versorgt [9].

Ein Klassiker hat ausgedient:

Keine Pyrogentests mehr an Kaninchen

Alle Arzneimittel müssen vor der Zulassung, und Biologika sogar von Charge zu Charge, auf ihr fiebererzeugendes Potential geprüft werden. Es wäre zu gefährlich, bei Patienten auf der Intensivstation auch noch – meist durch Endotoxine hervorgerufene – Fieberschübe zu riskieren. Es gab schon vor Jahren eine Alternative zum klassischen Kaninchen-Pyrogentest, den Koagulationstest mit Blutzellen (Amoebocyten) des Pfeilschwanzkrebsses (*Limulus*-Test). Dieser bewährte sich jedoch nur bedingt. Sein grösstes Manko: er erkannte nur Endotoxine von Gram-negativen Bakterien, aber nicht solche von Gram-positiven. In vielen Monographien war deshalb weiterhin der Kaninchentest vorgeschrieben. Dies dürfte sich bald ändern. An der Universität Konstanz [10] wurde ein In-vitro-Modell zur Erfassung von fiebererzeugenden Substanzen auf der Basis von menschlichem Vollblut vorgestellt. Gemessen wird die Freisetzung der von den Leukozyten gebildeten Botenstoffe (endogene Pyrogene), welche die Fieberwirkung vermitteln: Tumornekrosefaktor (TNF), Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) und Prostaglandin E₂ (PGE₂). Tatsächlich lassen sich bereits durch geringe Pyrogenmengen gut messbare Mengen dieser Botenstoffe freisetzen. Dieser stellt sich bei allen bisherigen Validierungsstudien als dem Kaninchentest weit überlegen dar. Von ECVAM erfolgreich validiert und von der EU seit Mai 2003 als Ersatzmethode

anerkannt, ist es nur noch eine Frage der Zeit, bis für diesen Zweck weltweit keine Kaninchen mehr verwendet werden müssen.

Diskussion

Ganz zweifelsfrei haben Alternativmethoden weltweit über Jahre hinweg zur Abnahme von Tierversuchen beigetragen. Werden durch sie eines Tages alle Tierversuche überflüssig? Es wäre zu schön, um wahr zu sein. Trotzdem sollten wir dieses Ziel ansteuern, denn «nur mit dem Unmöglichen als Ziel kommt man zum Möglichen», formulierte der spanische Schriftsteller Miguel de Unamuno (1864–1936). Als Nahziel sollten wir ganz pragmatisch die Versuche mit hohen Belastungsgraden eliminieren. Die Streichung des LD50-Tests durch die OECD war dazu ein guter Anfang.

Doch der Weg ist noch weit und ein starker Anstieg von Tierexperimenten ist abzusehen: In der EU sollen etwa 38 200 chemische Substanzen, die schon seit über 20 Jahren auf dem Markt sind, nachträglich auf ihre Unbedenklichkeit für die Gesundheit von Mensch und Umwelt hin geprüft werden [11]. 12,7 Millionen Versuchstiere werden schätzungsweise für dieses Programm extra verwendet – wenn nicht neue Strategien der In-vitro-Forschung akzeptiert werden. Die ECVAM Working Group on Chemicals [12] ist auf gutem Weg, mit In-vitro-Ansätzen einem Grossteil dieser Tiere den Einsatz im Labor zu ersparen. Die Zeit spielt dabei eine nicht geringe Rolle. Fast alle In-vitro-Methoden sind sehr viel schneller, aber auch präziser in ihren Aussagen. Oft auch billiger. Tierversuche sind langsam, kaum reproduzierbar und zudem noch teuer. Das ist unsere Hoffnung.

Wesentlich schwieriger als bei den behördlich vorgeschriebenen Tierversuchen gestaltete sich in den letzten Jahrzehnten der Ersatz von Tierversuchen in der Grundlagenforschung [13]. Während die Zahl der behördlich vorgeschriebenen Tests für die Zulassung von Arzneimitteln kontinuierlich abnimmt, blieb die Tierzahl in der Grundlagenforschung fast gleich hoch, erhöhte sich sogar in letzter Zeit durch die Generierung transgener Tierlinien. Es wird bezweifelt, dass diese Zunahme der Zahl transgener Tiere wirklich nur eine Reflexion der besseren Modelle und der präziseren Antworten zu den komplexer werdenden medizinbiologischen Fragestellungen ist, wie vereinzelt behauptet wird. Klinische Studien scheinen uns für die Erforschung der meisten Krankheiten noch immer der bessere Weg zu sein als der Gang ins Mäuselabor.

Ein weiteres, sehr tierversuchsintensives Feld ist der Wunsch, Organe von Tieren auf Menschen übertragen zu können (Xenotransplantation). Neben den Tausenden von transgenen Tieren, meist Schweinen, die zu diesem Zweck «hergestellt» werden und deren Organe vom menschlichen Immunsystem wenigstens nicht gleich der Hyperimmunreaktion zum Opfer fallen sollen, sind es vor allem Primaten, die unter diesem Wunschtraum zu leiden haben. Ihr Schicksal wurde gerade in einem aufsehenerregenden Bericht in England publiziert. Dabei gibt es so schwerwiegende medizinische Einwände gegen die Xenotransplantation, dass man die Bemühungen grosser Firmen, auf diesem Markt Fuss zu fassen, kaum verstehen kann [14, 15].

Es ist zu hoffen, dass dieser Artikel zum besseren Verständnis des 3R-Anliegens beiträgt. Mit der jüngst erfolgten internationalen Anerkennung stehen diese Bemühungen erst am Anfang. Es ist zu erwarten, dass in den nächsten Jahren eine ganze Reihe von Tierversuchen, die heute noch in der Europäischen Pharmakopöe vorgeschrieben sind, durch Alternativmethoden ersetzt werden können.

Literatur

- 1 Russel W, Burch R. The principles of humane experimentation technique. London: Methuen; 1959.
- 2 Steinke H. Sensible Fasern – gequälte Körper. Albrecht von Hallers Tierversuche vor 250 Jahren. Schweiz Ärztezeitung 2002;83(35):1839-40.
- 3 Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften und Schweizerische Akademie der Naturwissenschaften. Ethische Grundsätze und Richtlinien für wissenschaftliche Tierversuche. ALTEX 1996;13:3-6.
- 4 Zbinden G, Flury-Roversi M. Significance of the LD50-test for the toxicological evaluation of chemical substances. Arch Toxicol 1981;47:77-99.
- 5 Halder M. Three Rs potential in the development and quality control of immunobiologicals. ALTEX 2001;18(Suppl 1):13-46.
- 6 Huggins J. Alternatives to animal testing: research, trends, validation, regulatory acceptance. ALTEX 2003;20(Suppl 1):3-61.
- 7 Gruber FP. OECD nominated expert meeting on the harmonization of criteria indicative of severe suffering of experimental animals. ALTEX 1999;16:58.
- 8 Ruhdel I. Über Tierversuche zum faltenfreien Gesicht. ALTEX 2004;21:23-5.
- 9 Kunzi-Rapp K, Akgün N, Beck G, Genze F, Bachor R, Rück A. Testsystem zur Pharmakosensibilität von Tumorsystemen auf der Chorioallantoismembran des bebrüteten Hühnereies. In: Schöffl H, Spielmann H, Gruber FP, Appl H, Harrer F, Pfaller W, Tritthart HA (Hrsg.). Forschung ohne Tierversuche. Wien, New York: Springer; 2000. S. 163-70.
- 10 Hartung T, Wendel A. Die Erfassung von Pyrogenen in einem humanen Vollblutmodell. ALTEX 1995;12:70-5.
- 11 Commission of the European Community. White paper – strategy for a future chemicals policy. COM (2001) 88final. February 27th, 2001.
- 12 Worth AP, Balls M (eds.). Alternative (non-animal) methods for chemicals testing: current status and future prospects. A report prepared by ECVAM and the ECVAM working group on chemicals. ATLA 2002;30(Suppl 1):1-125.
- 13 Gruber FP, Hartung T. Alternatives to animal experimentation in basic research. ALTEX 2004;21(Suppl 1):in press.
- 14 Engels E, Lotter G, Schicktanz S. The German Research Society (DFG) research project: new perspectives in transplantation medicine: the biological, medical and ethical aspects of xenotransplantation and the derivation of organs from embryonic stem cells. Biomedical Ethics 1999;4(3):74-6.
- 15 Grosse HW. Xenotransplantation aus christlich-ethischer Sicht. ALTEX 2003;20:259-69.