

Versuchstier des Jahres 2014: der Affe im Tierversuch

Der Bundesverband Menschen für Tierrechte ernennt in jedem Jahr ein „Versuchstier des Jahres“. Damit wollen wir Tierversuche, die an einer bestimmten Tiergruppe durchgeführt werden, öffentlich machen. Wir zeigen auf, welche Leiden den Tieren im Labor zugefügt werden, wie ihr Leben in Freiheit aussehen würde und welche Möglichkeiten zur Forschung ohne den Einsatz von Tieren bestehen.

Für das Jahr 2014 hat sich die Jury des Bundesverbandes dafür ausgesprochen, den Affen - speziell Makaken als typische Vertreter - zum Versuchstier des Jahres 2014 zu ernennen. Wir wollen damit u.a. hervorheben, dass Versuche drohen ins außereuropäische Ausland verlagert zu werden, wodurch die relativ strengen Tierschutzvorschriften der EU ausgehebelt würden. Diese Gefahr ist für uns ein zusätzlicher Anlass, um auf die Schmerzen, Leiden und Schäden dieser Tiere hinzuweisen.



Javaneraffe (*Makaka fascicularis*).
Foto: André Ueberbach. Fotolia.com

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Zusammenfassung	2
Einleitung	3
Affenimporte aus nicht-europäischen Drittstaaten	3
Zahlen	7
Gesetzliche Grundlagen	9
Der Makake im Tierversuch	10
1. Der Makake in der toxikologischen Prüfung	10
2. Der Makake in der Impfstoffforschung	14
3. Makaken in den Kognitionswissenschaften	16
Tierversuchsfreie Verfahren	16
Beispiele für tierversuchsfreie Verfahren statt Affenversuchen	17
1. Hirnforschung	17
2. Prüfung von Impfsen/Infektionsforschung	18
3. Zellkulturmodelle aus menschlichen Geweben	19
4. Genom-weite Assoziationsstudien	19
5. Microdosing: führt nicht zum Tierversuchsende	19
Kurzportrait Makaken	20

Zusammenfassung

Bevorzugt verwenden Forscher die bekannten nicht-humanen Primaten in Infektionsversuchen (z. B. für HIV-/AIDs-Forschung) oder in der kognitiven Verhaltensforschung. Außerdem werden sie zur Erforschung von Krankheiten wie Malaria, Alzheimer oder Poliomyelitis (Kinderlähmung) verwendet.

Von der Ferieninsel Mauritius aus findet ein reger Export lebender Affen und deren Gewebe u.a. nach Europa und den USA statt. Etwa 10.000 Affen verkauft der kleine Inselstaat jährlich an Tierversuchslabore in den USA und Europa. Deutschland hat bislang nachweislich Affen von Mauritius über Drittstaaten, wie z. B. der Schweiz oder den Vereinigten Staaten, bezogen. Die meisten Tiere wurden in toxikologischen Untersuchungen und anderen Sicherheitsüberprüfungen eingesetzt. In Unbedenklichkeitsprüfungen im Rahmen der Arzneimittelzulassung bekommen die Tiere Substanzen verabreicht, um festzustellen, ob diese schädlich sind. Je nach Substanz kann dies zu erheblichen Leiden führen. Im Aufsatz werden mehrere Beispiele beschrieben.

In den Bereichen, wo der Affe Versuchsobjekt ist, vor allem in der Reproduktionstoxikologie, gibt es bislang keinen vollständigen „Ersatz“, sondern eine Menge einzelner Tests, die meist nicht validiert oder noch in der Optimierung sind. Bei den bildgebenden Verfahren hat sich in den letzten Jahren viel Interessantes getan, hier wird viel entwickelt. Auf dem Gebiet kognitiver Studien haben Freiwilligenstudien mit Patienten ein enormes Potenzial, Tierversuche abzulösen. Im Bereich der Impfsenentwicklung und Infektionsforschung gibt es in vitro-Methoden. Sie sind aber nicht für alle Impfstoffe zugelassen und eine Validierung steht noch aus.

Einleitung

Affen faszinieren den Menschen seit jeher. Mit ihren nach vorne gerichteten Augen und einer umfangreichen Gesichtsmimik erscheinen sie uns manchmal sehr menschlich. Berichte über Werkzeuggebrauch (1, 2, 3) und die Fähigkeit, Worte zu unterscheiden, einer Vorstufe des Lesens, (4) oder gar mathematische Fähigkeiten (5) beeindrucken den Menschen. Die stammesgeschichtlich relativ nahe Verwandtschaft zum Menschen bringt sie jedoch in ernsthafte Schwierigkeiten, denn sie werden in bestimmten Fällen in Tierversuchen eingesetzt. Menschenaffen werden in Europa seit 2003 nicht mehr als „Versuchstier“ missbraucht, unter anderem aus ethischen Gründen. Nach der seit 2010 geltenden europäischen Tierversuchsrichtlinie 63/2010 EU sind Affen unter einen besonderen Schutz gestellt, wonach Versuche mit Menschenaffen grundsätzlich europaweit verboten sind (6). Von diesem Grundsatz könnte nur in Notfällen und nur auf besonderen Antrag hin abgewichen werden. Dementgegen werden sogenannte Altwelt- und Neuweltaffen in Tierversuchen genutzt. Zu den Neuweltaffen gehören neben Krallen-, Löwen- und Büscheläffchen u. a. auch die bekannten Kapuziner- und Totenkopffäffchen. Sie sind Waldbewohner. Neuweltaffen kommen in Mittel- und Südamerika vor. Altweltaffen sind dagegen in Asien und Afrika verbreitet. Sie sind tagaktiv und unterscheiden sich in geschwänzte Altweltaffen und Menschenaffen. Zu den geschwänzten Altweltaffen gehören die Makaken, zu denen die Javaneraffen, Rhesusaffen und z.B. Grüne Meerkatzen zählen. Varis und Kattas sind dagegen Lemuren (Halbaffen, heute Feuchtnasenaffen).

Bevorzugt setzen Forscher die bekannten Rhesusaffen in Infektionsversuchen (z.B. für die HIV-/AIDs-Forschung) ein, Javaneraffen werden aber auch gerne in der kognitiven Verhaltensforschung eingesetzt (7). Nicht-menschliche Primaten werden aber auch zur Erforschung von Krankheiten wie Malaria, Alzheimer oder Poliomyelitis (Kinderlähmung) verwendet (8).

Als Gründe geben die Wissenschaftler an, dass die Tiere dem Menschen genetisch und in der Physiologie sehr ähnlich seien, insbesondere wird die Ähnlichkeit in der Hirnarchitektur, beim Reproduktions- und Immunsystem hervorgehoben (8, 9). Hinsichtlich des Reproduktionsvorgangs wird die Ähnlichkeit als so hoch angesehen, dass an ihnen Krankheiten wie die Endometriose, einer krankhaften Vermehrung der Gebärmutterschleimhaut, erforscht werden (8). Die Reproduktionsphasen sind wie beim Menschen saisonal unabhängig, der Monatszyklus, die Hormonzusammensetzungen sind ähnlich (10).

Zudem sind die Tiere groß genug, so dass Wissenschaftler mehrfach Blutproben nehmen können. Das ist bei Mäusen nicht der Fall.

Affenimporte aus nicht-europäischen Drittstaaten

Es gibt 10 Unterarten von Makaken (*Macaca fascicularis*), von denen einige auf der Roten Liste stehen (Kategorie: vulnerable), bei anderen liegen zu wenige Informationen über ihr zahlenmäßiges Vorkommen vor (11). Für die Unterart *Macaca fascicularis* ssp. *fascicularis* (=Javaneraffe), die als Fremdspezies auf die Insel Mauritius verschleppt worden ist, besteht in der internationalen Roten Liste die Kategorie „geringste Bedenken“. Seit einiger Zeit erlangt der Javaneraffe auf der Ferieninsel Mauritius – wo er sich sehr stark vermehrt hat und als „Plage“ gilt – eine traurige Berühmtheit. Hier findet ein reger Export lebender Affen und deren Gewebe u.a. nach Europa und den USA statt. Etwa 10.000 Affen verkauft der kleine Inselstaat jährlich an Tierversuchslabore in den USA und Europa. 2013 hat Deutschland nach Recherchen der BUAV* 752

Makaken aus Mauritius bezogen. Bei dem grausamen Geschäft werden die Tiere auf brutale Weise gefangen und unter katastrophalen Bedingungen in riesigen Zuchtfarmen als Zuchttiere eingesetzt. Undercover-Aufnahmen dokumentieren eine grausame Behandlung der Affen in den Zuchtstationen. Überzählige Affen, die sich nicht für den Export eignen, wie zu schwere Männchen, Jungtiere und schwangere Weibchen werden derzeit in der Zuchtanstalt Noveprim im großen Maßstab getötet. Zum Teil weisen tote Tiere Verstümmelungen auf.

Die Affen von der Insel Mauritius sind für Forscher u.a. attraktiv, weil sie kein Herpes B Virus in sich tragen (10).

Nach dem Willen der Regierung auf Mauritius sollen zukünftig Tierversuche auch vor Ort durchgeführt werden. So wurde kürzlich ein Tierschutzgesetz verabschiedet (The Animal Welfare Bill (No. XV of 2013), Teil III: Experimente, vom 21.6.13), das auch Tierversuche zulässt, was bisher auf Mauritius nicht erlaubt war (12). Bedeutsam ist vor allem ein zusätzlich geplantes „Pre-Clinical Research Bill“, das die Durchführung der Tierversuche regeln soll (13, 14, 15).

Tierschützer befürchten, dass europäische Forscher ihre in Europa nicht gern gesehenen – und durch die neue EU-Tierversuchsrichtlinie 2010/63/EU erheblich erschwerten – Tierversuche auf Mauritius durchführen lassen könnten (16). Einer Regenbogenpresse-Nachricht zufolge hat bereits ein einheimischer Forscher als erster einen Antrag auf Tierversuche gestellt, nachdem er jahrelang bei den dortigen Politikern abgeblitzt war (17).

Vor Ort arbeiten Naturschützer, unter ihnen der Umweltwissenschaftler Vincent Florens von der Universität von Mauritius gegen die Tierschützer, weil er davon überzeugt ist, dass die Affen wesentlich zur Zerstörung der Rest-Artenvielfalt auf der Insel beitragen. Der Wissenschaftler argumentiert, dass sich die Insel Mauritius nach der Biodiversitätskonvention sogar verpflichtet hätte, die Insel von invasiven Arten zu säubern. Einen guten Überblick über die derzeitige Situation auf Mauritius findet sich in einem Artikel der Wochenzeitung Die Zeit von Dirk Asendorpf (18).



links: Nahrungsmittelkonkurrenz, ein Stein des Anstoßes: Ein Javaneraffe bedient sich auf einer Zuckerrohrplantage.
Foto: nadezhda1906 – Fotolia.com
rechts: Zuckerrohrplantage auf Mauritius. Foto: Vasou - Fotolia.com

Schon seit Jahren setzt sich der Bundesverband Menschen für Tierrechte zusammen mit seinen europäischen Partnern, die sich in der ECEAE (European Coalition to End Animal Experiments) zusammengeschlossen haben, gegen den Handel mit Affen und ihre Verwendung in Tierversuchen

ein. Gegen das neue Gesetz, das die Durchführung von Tierversuchen direkt auf der Insel ermöglichen soll, hat der Bundesverband im Oktober 2013 eine Online-Protest-Aktion gestartet, die an den Ministerpräsidenten von Mauritius, die zuständigen Minister sowie an die Botschaft von Mauritius in Deutschland geht (19). Hervorzuheben ist hier auch die britische Tierschutzorganisation BUAV, die seit 2010 gegen die Art und Weise kämpft, wie mit den Affen umgegangen wird. Sie betreibt u.a. gemeinsam mit einheimischen Tierschützern Aufklärungsarbeit (20).



**Javaneraffen in der Zuchtstation auf Mauritius,
Foto: BUAV**

Deutschland hat bislang nachweislich Affen von Mauritius über Drittstaaten, wie z.B. der Schweiz oder den Vereinigten Staaten bezogen (21). Auch unzählige wissenschaftliche Proben waren dabei. Ferner wurden Javaneraffen von den Philippinen und aus Vietnam gekauft, zukünftig wird China ein wichtiger Exportpartner sein. (Den Angaben der Website des Bundesamtes für Naturschutz (BfN) zufolge sind die Zahlen und Angaben in den Statistiken den Ausfuhrdokumenten des jeweiligen Ausfuhrstaates entnommen. Abweichungen zum tatsächlichen Sachverhalt sind möglich).

Die folgende Tabelle ist aus den offiziellen CITES-Statistiken (CITES=Convention on the International Trade in Endangered Species) zusammengestellt, die beim BfN erhältlich sind. Danach müssten in den Jahren 2007-2012 178 lebende Javaner nach Deutschland importiert worden sind.

Tab. 1: Importe von Javaneraffen von Mauritius nach Deutschland

Quelle: CITES Jahresstatistik Deutschland 2007-2012

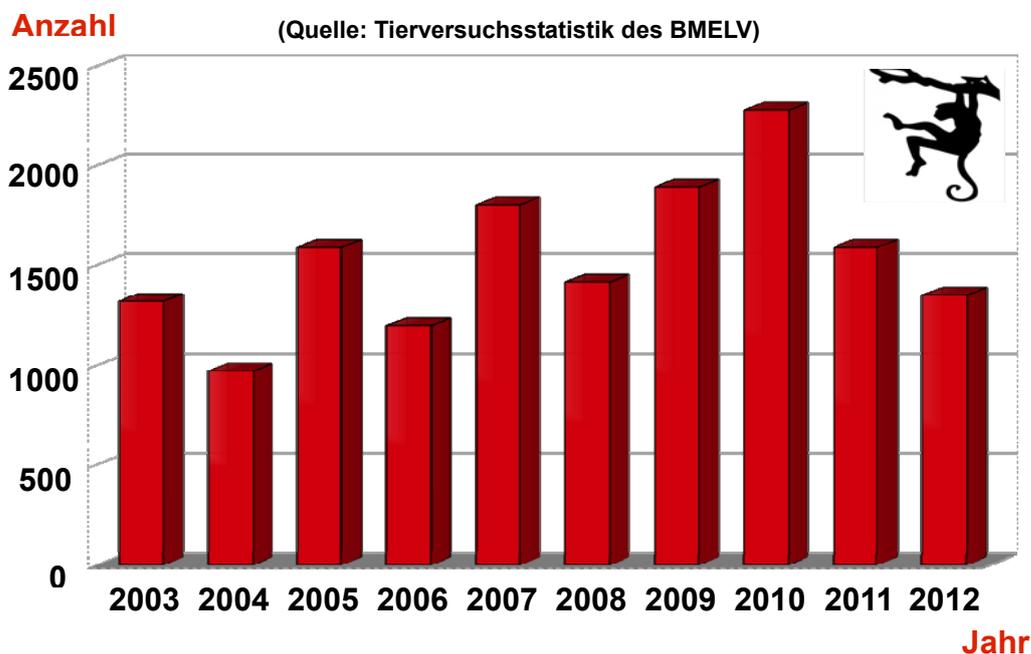
Jahr	Ursprung	Herkunft	Lebend	Proben	Extrakt	Zweck	Anmerkung
2007	Mauritius	Mauritius	56			Med. Forschung	Wildfang
2007	Mauritius	USA		1750 ml		Med. Forschung	Wildfang
2007	Mauritius	Mauritius		4 Paare		Med. Forschung	F1-Generation
2007	Mauritius	USA		330 Stück		Med. Forschung	F1-Generation
2007	Mauritius	Schweiz		6640 Stück		Med. Forschung	F1-Generation
2007	Mauritius	Canada		88 Stück		Handel	Gefangenschaftzucht
2008	Mauritius	USA		300 Stück		Med. Forschung	Wildfang
2008	Mauritius	Schweiz		317 Stück		Handel	F1-Generation
2008	Mauritius	Schweiz		1705 Stück		Handel	Gefangenschaftzucht
2008	Mauritius	Schweiz		10 Stück		wissensch. Zweck	F1-Generation
2008	Mauritius	Schweiz		6389 Stück		Med. Forschung	F1-Generation
2008	Mauritius	Schweiz		199 Stück		Med. Forschung	Gefangenschaftzucht
2009	Mauritius	USA		158 Stück		Med. Forschung	F1-Generation
2009	Mauritius	Schweiz		5206 Stück		Med. Forschung	F1-Generation
2009	Mauritius	Schweiz		599 Stück		Handel	F1-Generation
2009	Mauritius	USA		255 Stück		Med. Forschung	-
2009	Mauritius	USA		379 Stück		Handel	Wildfang
2009	Mauritius	USA		3015 Stück	Extrakt, Pflanzenextr.	Handel	F1-Generation
2009	Mauritius	Schweiz		315 Stück		Handel	Gefangenschaftzucht
2009	Mauritius	USA		64 Stück		Med. Forschung	Wildfang
2010	Mauritius	USA			Extrakt, Pflanzenextr.	Handel	F1-Generation
2010	Mauritius	USA		2244 Stück		Med. Forschung	F1-Generation
2010	Mauritius	USA		inkl. 64,5 ml		Med. Forschung	Wildfang
2010	Mauritius	Schweiz		inkl. 380 ml		Med. Forschung	F1-Generation
2010	Mauritius	Schweiz		7343 Stück		Med. Forschung	F1-Generation
2010	Mauritius	USA		1545 Stück		Handel	F1-Generation
2010	Mauritius	Schweiz		958 Stück		Trade	F1-Generation
2010	Mauritius	USA		372 Stück		Med. Forschung	Gefangenschaftzucht
2010	Mauritius	USA		27,5 ml		Med. Forschung	F1-Generation
2010	Mauritius	Mauritius	60			Med. Forschung	F1-Generation
2010	Mauritius	Mauritius	62			Med. Forschung	Wildfang Macaca spp
2011	Mauritius	USA		2614 Stück		Med. Forschung	F1-Generation
2011	Mauritius	Schweiz		1756 Stück		Med. Forschung	F1-Generation
2011	Mauritius	Canada		27 Stück		Med. Forschung	Gefangenschaftzucht
2011	Mauritius	USA		165 Stück		Handel	F1-Generation
2011	Mauritius	USA		56 ml		Med. Forschung	Gefangenschaftzucht
2012	Mauritius	USA		85 Proben		Handel	F1-Generation
2012	Mauritius	USA		3199 Proben		Med. Forschung	F1-Generation
2012	Mauritius	Canada		83 Proben		Med. Forschung	In Gefangenschaft gez
2012	Mauritius	Schweiz		1415 Proben		Med. Forschung	F1-Generation
2012	Mauritius	USA		470,05 ml		Med. Forschung	F1-Generation

Zahlen

Gemäß der aktuellen Statistik der Bundesregierung wurden 2012 in Deutschland 1.350 Altweltaffen in Tierversuchen eingesetzt. Gegenüber 2011 ist dies insgesamt ein Rückgang um knapp 15 %. Eine Abnahme ist festzustellen im Bereich der toxikologischen Prüfung (knapp 10 % oder 100 Tiere) sowie in der Aus-, Fort- und Weiterbildung (150 Tiere weniger) (22,23). Zugenommen hat jedoch der Einsatz der Affen in der Grundlagenforschung [55 in 2012 gegenüber 36 in 2011] sowie zur Entwicklung medizinischer Produkte oder Geräte [110 in 2012 gegenüber 56 Tieren in 2011].

Nur knapp 10 Prozent [129 Tiere] der Altweltaffen stammten aus registrierte Einrichtungen in Deutschland, 41 Prozent aus einem europäischen Staat [549 Tiere], knapp 49 Prozent aus einem anderen, nicht europäischen Staat [660]. 72 Altweltaffen wurden nach dem Experiment nicht getötet und erneut verwendet. Hinzu kommt, dass 12 Tiere nicht in einen Versuch gingen, sondern getötet wurden, um ihnen die Organe zu entnehmen und Zellkulturen anzulegen (22).

Altweltaffen im Tierversuch in den Jahren 2003 bis 2012 in Deutschland



Die meisten der Altweltaffen, nämlich 72 Prozent [972 Tiere] wurden in toxikologischen Untersuchungen und anderen Sicherheitsüberprüfungen eingesetzt. Bei der Erforschung und Entwicklung von Produkten und Geräten für die Human-, Zahn- und Veterinärmedizin waren es annähernd 8 Prozent [110 Tiere]. In der Grundlagenforschung, unter die die Kognitionswissenschaften zu zählen sind, waren es rund 4 Prozent [55 Tiere]. Ein Einsatz zur Diagnose von Krankheiten kam 2012 gar nicht vor.

49 Tiere wurden bei der Aus-, Fort und Weiterbildung eingesetzt, 152 Altweltaffen wurden in nicht näher bezeichneten Versuchen eingesetzt (22).

Bei der toxikologischen Prüfung bzw. Sicherheitsbewertung von medizinischen Produkten handelt es sich um gesetzlich vorgeschriebene Sicherheitstests von Medikamenten, Inhaltsstoffen oder medizinischen Produkten. Die toxikologischen Produktprüfungen stehen zu einem Drittel in Zusammenhang mit der medizinischen Produktentwicklung zur Behandlung menschlicher Erkrankungen (Herz-Kreislauf-Erkrankungen [16 Tiere], Störungen des Nervensystems [28], Krebserkrankungen [122], Stoffwechselerkrankungen [65], Infektionskrankheiten [86], Erkrankungen des Immunsystems [100], Sonstige [16]). Die anderen zwei Drittel stehen in Zusammenhang mit anderen Teststoffen.

Die meisten der Affen, nämlich 58 Prozent [558 Tiere], wurden in subchronischen bzw. chronischen Toxizitätstests eingesetzt. Dies erfolgt auf der Grundlage der gesetzlichen Vorgaben über Langzeittoxizitätstests, bei denen neben einer Nagerspezies (meist Ratte) auch eine Nicht-Nagerspezies zu testen ist. Hier kann zwischen Schwein, Hund und Affe gewählt werden. Im Falle medizinischer Produkte entscheiden sich die Forscher dann aufgrund der verwandtschaftlichen und physiologischen Ähnlichkeiten für die Affen.

Wegen der Ähnlichkeit werden Altweltaffen auch für entwicklungstoxikologische Studien [21 Tiere] und reproduktionstoxikologische Studien [30 Tiere] eingesetzt. Einmal untersuchen die Forscher die Nachkommen auf evtl. Schädigungen - wie z.B. auf Deformitäten der Extremitäten. In den reproduktionstoxikologischen Untersuchungen wird die Fähigkeit zur Reproduktion untersucht (z.B. Veränderung der Reproduktionsorgane, des in Verbindung stehenden Hormonsystems oder den Schwangerschaftsverlauf). 95 Tiere wurden zudem laut Statistik in nicht näher bezeichneten toxikologischen Untersuchungen verwendet.



Javaneraffenweibchen mit Jungem auf Mauritius. Foto: Teteline – Fotolia.com

Zu den 1.350 Altweltaffen ist bekannt: bei 141 Tieren wurden Biopsien oder Blutentnahmen durchgeführt (impliziert nicht den Tod der Tiere), an 527 Altweltaffen Finalversuche § 7 (1) TierschG mit Todesfolge vorgenommen, bei 608 Tieren führten die Versuche nicht zum Tode. 13 Altweltaffen dienten der Herstellung, Gewinnung, Aufbewahrung, Vermehrung von Stoffen (z. B. Antikörper oder Serengewinnung nach § 10a TierschG).

Gesetzliche Grundlagen

Bestimmte standardisierte Verfahren müssen eingehalten werden, bevor z. B. Arzneimittel auf breiter Basis am Menschen angewandt werden dürfen. Gesetzliche Grundlagen in Deutschland sind das Arzneimittelgesetz (24) sowie das Chemikaliengesetz (25). Präklinische Studien müssen nach GLP (Good Laboratory Practise, OECD, (26)) durchgeführt werden. Internationale Standardisierungen sind in Leitlinien der ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, (27)) festgeschrieben. Für Medizinprodukte gilt das Medizinproduktegesetz (28) bzw. die europäische Pharmakopoö (29).

Das sagt die Europäische Tierversuchsrichtlinie 2010/63 EU über die Verwendung von nicht-menschlichen Primaten, zu denen die Altweltaffen gehören:

Erwägungsgrund Nr. 17

In Anbetracht des wissenschaftlichen Kenntnisstandes ist die Verwendung nichtmenschlicher Primaten in wissenschaftlichen Verfahren in der biomedizinischen Forschung weiterhin notwendig. Aufgrund ihrer genetischen Nähe zum Menschen und ihrer hoch entwickelten sozialen Fähigkeiten bringt die Verwendung nichtmenschlicher Primaten in wissenschaftlichen Verfahren spezifische ethische und praktische Probleme im Hinblick darauf mit sich, wie ihre verhaltensmäßigen und sozialen Bedürfnisse sowie ihre Anforderungen an ihre Umwelt in einer Laborumgebung erfüllt werden können.

Darüber hinaus hat die Öffentlichkeit die größten Bedenken in Bezug auf die Verwendung nichtmenschlicher Primaten. Daher sollte die Verwendung nichtmenschlicher Primaten ausschließlich in den wesentlichen biomedizinischen Bereichen zulässig sein, die dem Menschen zugute kommen und in denen es noch keine alternativen Ersatzmethoden gibt. Ihre Verwendung sollte ausschließlich für Grundlagenforschung, die Erhaltung der jeweiligen Arten nichtmenschlicher Primaten oder in den Fällen erlaubt sein, in denen die Arbeit, einschließlich Xenotransplantation, im Zusammenhang mit potenziell lebensbedrohlichen Zuständen beim Menschen oder im Zusammenhang mit Fällen durchgeführt wird, die erhebliche Auswirkungen auf das alltägliche Leben von Menschen haben, d. h. zur Entkräftung führende Zustände.

Erwägungsgrund Nr. 49

Die technischen und wissenschaftlichen Fortschritte in der biomedizinischen Forschung können wie auch die Zunahme des Wissens über die Faktoren, die das Wohlergehen von Tieren beeinflussen, rasch erfolgen. Deshalb sollte eine Überprüfung dieser Richtlinie vorgesehen werden. Eine solche Überprüfung sollte vorrangig und unter Berücksichtigung wissenschaftlicher Fortschritte die Vermeidung der Verwendung von Versuchstieren — und zwar insbesondere von nichtmenschlichen Primaten untersuchen, wenn dies möglich ist. Auch die Kommission sollte im Zusammenhang mit der Vermeidung, Verminderung und Verbesserung der Verwendung von Tieren in Verfahren regelmäßige themenbezogene Überprüfungen vornehmen.



Javaneraffe.

Foto: Murat Subatli - Fotolia.com

Der Makake im Tierversuch

1. Der Makake in der toxikologischen Prüfung

Die meisten Affen in Deutschland werden für gesetzlich vorgeschriebene Unbedenklichkeitsprüfungen im Rahmen der Arzneimittelzulassung eingesetzt. Hierfür bekommen die Tiere Substanzen verabreicht, um festzustellen, ob diese schädlich sind. Je nach Substanz kann dies zu erheblichen Leiden führen.

Der Einsatz bei der Chemikaliientestung

Die Suche nach den nicht-humanen Primaten, zu denen die Makaken zählen, in den Testvorschriften gestaltet sich für den Nicht-Fachmann ziemlich unübersichtlich (30). Oft ist ihr Einsatz nicht speziell erwähnt, aber auch nicht ausgeschlossen. Bei der OECD Testguideline 414 (Pränatale Entwicklungstoxizität) ist die nicht-Nagetierart das Kaninchen, alles andere muss begründet werden. Beim OECD 421 (Screening auf Reproduktionstoxizität) ist das Testdesign auf die Ratte ausgerichtet. Für eine andere Art (die nicht ausgeschlossen ist) muss der Versuchsaufbau angepasst werden. Bei der Testguideline OECD 453 (kombinierte chronische Studie mit Karzinogenitätsstudie) ist eine Verbindung mit dem Guidedance-Dokument Nr. 116 gegeben (31, 32). Sie schließt den Einsatz von nicht-humanen Primaten ein. In OECD TG 452 (Chronic Toxicity Studies) ist nur der Begriff einer nicht-Nagetierart erwähnt, wenn nicht die Ratte genutzt werden soll. Zum Procedere wird dann auf die TG 409 und das Guidance-Dokument 116 verwiesen.

OECD TG 409 (Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Non-Rodents) jedoch empfiehlt den Einsatz von Affen nicht, wenn sie dennoch eingesetzt werden sollen, muss es begründet werden. Die EU-Tierversuchsrichtlinie sieht vor, Altweltaffen möglichst nur im Bereich der Medizin einzusetzen aber auch bei Chemikalienprüfungen, bei denen auf die Auswirkung auf die menschliche Gesundheit getestet werden soll. Anhand der vergleichsweise hohen Versuchstierzahlen beim Hund kann man deuten, dass sich die Forscher eher für den Hund als für den Affen entscheiden.



Profil eines Makaken.
Foto: Linda Dahrman, pixelio.de

Testung pharmazeutischer Substanzen

Auch in den ICH-Sicherheitsvorschriften (ICH = International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) wird meist von nicht-Nagetier gesprochen wie z.B. in S4 (Dauer der chronischen Toxizitätsstudien in Tieren (Nagetier und nicht Nagetier), S8 (Immuntoxizitätsstudien für humane Pharmazeutika). Die Vorschrift S6(R1) (Biotechnologisch hergestellte Pharmazeutika) besagt, dass die Entwicklungstoxizitätsstudien an einem nicht-humanen Primaten nur durchgeführt werden sollten, wenn sie die einzig-relevante Tierspezies ist. Eine Testspezies ist dann pharmakologisch relevant, wenn das Testmolekül eine ähnliche in vitro- und in vivo Pharmakologie zeigt wie im Menschen (33). In der Sicherheitsvorschrift S5(R2) (Detektion von Reproduktionstoxizität für medizinische Produkte und Giftigkeit auf die männliche Fruchtbarkeit) heißt es in der Erläuterung: Kinetisch können sie sich vom Menschen genauso wie andere Spezies unterscheiden. Es wird zudem auf die ungenügende historische Vergleichsdatenlage verwiesen oder darauf, dass die Datenlage zu dünn ist, um eine Risikobewertung vornehmen zu können.

Beispiel:

Es waren Grundlagen für kindgerechte Darreichungsformen von Arzneimitteln oder auch neue Behandlungsverfahren zu schaffen. Hintergrund ist die Vorschrift, dass jedes neu zuzulassende Medikament auch auf die Anwendung an Kindern geprüft und bei der EMA (European Medicines Agency) eingereicht werden soll (10, 34). Wegen der phylogenetischen Ähnlichkeit wurde der jugendliche Javaneraffe als für besonders geeignet befunden. Für die Tierspezies lagen aber keine

Referenzwerte vor. In der klinischen Chemie sind Referenzwerte nötig, um einschätzen zu können, welche Messwerte noch als normal gelten oder z.B. als überhöht/erniedrigt angesehen werden müssen. Erst wenn Referenzbereiche vorhanden sind, kann nach Gabe einer pharmazeutisch wirksamen Substanz in einer bestimmten Altersstufe ein Anhaltspunkt gewonnen werden, wie sich die Substanz auf den Körper, ein Organ oder das Immunsystem auswirkt.

In der Untersuchung wurden daher die Referenzbereiche für Blutparameter (z. B. Glucose-, Billirubin- und Kreatininwerte, Plasmaproteine), klinisch-chemische (wie z.B. Alanintransaminasen oder Cholesterin u.a.) sowie immunologische Parameter (Immunglobuline, Leukozyten, Lymphozyten u.a.) ermittelt, die in der Laboratoriumsdiagnostik eine wichtige Rolle spielen. Solche Parameter können Hinweise auf körperliche bzw. Organbeeinträchtigungen geben und sind z.B. wichtig bei einer Therapieüberwachung. Der Vergleich der Referenzbereiche von Menschen und Affen ergab bei den meisten Messparametern große Ähnlichkeiten, aber auch Abweichungen. Wie die Verfasserin resümierte, deutete dies auf eine abweichende Physiologie der Affen hin. Diese Abweichungen betrafen z.B. die Parameter Harnstoff, Gesamt-Eiweiß und Alanintransaminase. Die Verfasserin schlussfolgerte, dass die abweichende Physiologie bei der Beurteilung der präklinischen Studien beachtet werden muss. Bei den Parametern alkalische Phosphatase und Immunglobulin E zeigten sich so starke Abweichungen in den Referenzbereichen, dass ein Vergleich mit dem Menschen nicht möglich war (10). Das bedeutet, dass man nicht auf die Parameter alkalische Phosphatase und Immunglobulin E testet, sondern nur auf die anderen Parameter.

Beispiel Entwicklungstoxikologische Studie:

Schwangere Javaneraffen wurden am 20. Schwangerschaftstag in Dosisgruppen eingeteilt. Sie bekamen in verschiedenen Dosierungen den monoklonalen Antikörper ABT-874 (Briakinumab, einen monoklonalen Antikörper, der als Arzneistoff u. a. zur Behandlung der Schuppenflechte ursprünglich durch ein Phagen-Display isoliert worden ist und durch Mutagenese verbessert wurde (35)).

Die Tiere bekamen ein Mal in der Woche bis zum 48. Schwangerschaftstag eine subkutane Injektion (4-malige Gabe). Die Tiere wurden zweimal täglich auf klinische Anzeichen einer Vergiftung untersucht, bis zum 100. Schwangerschaftstag. Die Schwangerschaften wurden in bestimmten Abständen per Ultraschall kontrolliert und täglich vaginalabstriche untersucht auf Hinweise eines Aborts. Körpergewichte jedes weiblichen Tieres wurden wöchentlich bis zum 100. Schwangerschaftstag aufgezeichnet. Die Nahrungsaufnahme wurde ebenfalls zweimal täglich eingeschätzt und in normal oder reduziert klassifiziert.

Blutproben wurden an verschiedenen Tagen genommen und die ABT-Antikörperkonzentrationen vor erneuter Gabe ermittelt. Zudem wurde die Entwicklung sogenannter Antidrug-Antikörper (ADA) mit dem Elisa-Verfahren bestimmt. Solche Antikörper können entstehen, wenn sich das Immunsystem der Affen gegen den therapeutischen Antikörper als Fremdsubstanz richtet. Am 100. Schwangerschaftstag wurden die Föten entnommen und durch Injektion mit Ketavet euthanasiert. Die Muttertiere wurden in die Gruppe zurückgesetzt (sogenannte c-Sektion). Die Föten wurden nun nach Geschlecht sortiert und auf äußere und innere Fehlbildungen an Skelett und Gehirn untersucht. Die Organengewichte wurden bestimmt und Schnitte von Geschlechtsorganen und -drüsen zur histopathologischen Untersuchung angefertigt (36).

In einer zweiten Studie wurden einem Teil der Muttertiere erst am 150. Schwangerschaftstag die Föten raus operiert (c-Sektion). Zusätzlich wurde Nabelschnurblut von den Föten entnommen und auf den pharmazeutischen Antikörper ABT-874 hin untersucht. Zudem wurden Blutproben sowohl von den Muttertieren als auch von den Föten auf Antidrug-Antikörper und Hormone untersucht

(36).



**Zwei Javanerjungtiere untersuchen einen Baum.
Foto: Murat Subatli, Fotolia.com**

In einer dritten, prä- und postnatalen Studie wurde die höchste Dosis verdoppelt und die Substanz länger verabreicht (bis zur 174. Schwangerschaftswoche bzw. bis zum 7. Tag nach der Geburt). Alle Tiere wurden wie zuvor behandelt bis zum 182. Tag. Blutproben der Muttertiere und Milchproben wurden in regelmäßigen Abständen auf den ABT-874 untersucht. Von den Säuglingen wurde ebenfalls Blut entnommen. Alle Blutproben wurden auf Antidrug-Antikörper untersucht. Babys wurden auf anatomische, physiologische und neurologische Veränderungen untersucht. Nach Ermittlung der klinischen und Blutparameter und Feststellung der Lymphozytenzusammensetzung wurden die Jungtiere euthanasiert und alle relevanten Organe für histopathologische Untersuchungen entnommen. Die Muttertiere wurden am Ende ebenfalls euthanasiert und Organe sowie Drüsen entnommen (36).



Javanerweibchen mit Jungtier: Foto: Murat Subatli, Fotolia.com

2. Der Makake in der Impfstoffforschung

Da Infektionserreger (Viren, Prionen, Bakterien, Parasiten) nicht für jede Tierart überhaupt oder gleichermaßen infektiös sind und einige Krankheitserreger des Menschen nur Primaten – keine anderen Säugetiere – infizieren können, werden besonders im Bereich der Virologie Affen eingesetzt. Wissenschaftler betonen, dass nicht-humane Primaten die Impfstoffentwicklung gegen Tollwut, Pocken und Kinderlähmung vorangebracht hätten(8). Zudem wurden durch die Forschung an Affen Medikamente entwickelt, mit denen der Ausbruch von AIDS hinausgezögert werden kann oder AIDS-Kranke heute älter werden können, auch wenn AIDS noch immer nicht heilbar ist (37). In der Infektionsforschung werden Makaken zur Untersuchung von HIV/SIV-Infektionen, Herpesvirusinfektionen und Erkrankungen durch Hepatitisviren eingesetzt (38). Zudem befassen sich Wissenschaftler mit den übertragbaren Krankheiten, die Encephalopathien auslösen wie BSE, CJD, vCJD. Auch Pockenvirusinfektionen und Malaria wird untersucht. Dabei werden die Tiere beispielsweise mit Erregern auf die verschiedensten Arten (Injektion, über die Atemluft oder den Magen usw.) infiziert, um entweder einzelne Mechanismen der Infektion und Krankheitsentstehung im Rahmen der Grundlagenforschung aufzuklären, oder man ist auf der Suche nach geeigneten medikamentösen Therapien bzw. Impfstrategien.

Beispiel Poliomyelitis (Kinderlähmung):

Für die Freigabe einer jeden Charge von oralen Kinderlähmung-Lebendimpfstoffen war bislang von der WHO (Weltgesundheitsorganisation) ausschließlich der sogenannte Neurovirulenztest an Makaken vorgeschrieben (39). Bei der Chargenprüfung von Impfstoffen gegen

Kinderlähmung bekommen dabei Affen den Impfstoff in den Rückenmarkskanal gespritzt und werden dann bis zu 22 Tage lang auf klinische Anzeichen einer Kinderlähmung beobachtet. Nach der Beobachtungszeit werden alle überlebenden Affen getötet und sezziert, um die durch mutierte Viren eventuell ausgelösten Nervenschädigungen feststellen zu können. Bei Nachweis von Nervenschäden darf die Impfstoffcharge nicht zur Anwendung kommen. Der Test soll ausschließen, dass der Impfstoff mutierte Wildtypviren enthält, die bei geimpften Personen zum Ausbruch einer Kinderlähmung führen könnten. Der Neurovirulenz-Sicherheitstest mit Affen ist seit mehr als 40 Jahren etabliert und wird als Schlüsselleistung für die Impfstoffsicherheit angesehen. Die Anzahl der Kinderlähmungsfälle wurde durch das Impfen weltweit auf mehr als 99 Prozent reduziert (40).

Es gibt zu dem als „Neurovirulence safety testing“ bezeichneten Test eine „Alternative“ in Form gentechnisch veränderter Mäuse (41, 42). Der Test ist für alle drei Serotypen der oralen Poliovaccine zugelassen und seit 2006 in der Pharmakopoö (43), das heißt, dass anstelle der Affen genetisch veränderte Mäuse eingesetzt werden können. Es ist aber ethisch nicht zu rechtfertigen, eine Säugetierspezies durch eine andere, gentechnisch veränderte, abzulösen.

Es gibt aber auch ein In-vitro-Verfahren ohne Tiere (44, 45, 46, 47, 48), jedoch wird diese Methode nicht als vollständiger Ersatz für die Affenversuche anerkannt.

Unter dem Namen *MAPREC assay* ist eine molekulare Methode etabliert worden, die von Chumakov et al. 2011 entwickelt worden ist. Der Test basiert auf der Analyse einer Einzelnucleotidmutation. Es wird der Anteil der Einzelbasenmutationen innerhalb der viralen RNA berechnet, der sich im gewünschten Fall ab einem bestimmten Zeitpunkt abschwächt. Wenn der berechnete Wert der Mutation in der Sabin-Vaccine jedoch größer ist als der akzeptable Wert, ist der Impfstoff beim MAPREC-Test durchgefallen. Für jeden Serotyp werden spezifische PCR-Primer verwendet, um ein kurzes Genomsegment zu amplifizieren, das die gewünschte Base enthält, die quantifiziert werden soll. Leider gibt es den Test derzeit nur für den Serotyp 3 (WHO TRS 904). 2011 war der MAPREC-Test für die Serotypen 1 und 2 nicht validiert. Verschiedene Labors hatten Probleme mit dem Test (48). Der WHO-Bericht empfiehlt, den MAPREC-TEST als Ergänzung zum Neurovirulenztest bei verschiedenen Stadien der Impfstoffproduktion einzusetzen. Außerdem sollten nicht-radioaktive Methoden für den MAPREC-Test validiert und schnellstmöglich eingeführt werden. Aber hier gibt es inzwischen Weiterentwicklungen (49, 50).

Praktisch wird der Test vorgeschaltet, wenn der Test negativ verläuft, werden die Tierversuche durchgeführt. Mit ihm kann man somit nur die Anzahl der verwendeten Affen reduzieren, weil sie nicht mehr eingesetzt werden, wenn der In vitro-Test im Vorfeld positive Ergebnisse erbringt und die Charge verworfen werden muss.

Gerade die immuntoxikologischen Studien zeigen Speziesunterschiede auf. Der Fall TGN1412 ist hierfür ein Beispiel. TGN1412 ist ein agonistischer monoklonaler Antikörper, der gegen das CD28-Antigen auf T-Lymphozyten gerichtet ist und zur Behandlung von Multipler Sklerose, Blutkrebs und Rheuma vorgesehen war. Trotz vorheriger gesetzlich vorgeschriebener Tests an Zellkulturen und in Tierversuchen am Makaken erlitten die Probanden der ersten klinischen Phase I-Studie trotz der geringen Dosis vom 1/500stel der Dosis, die im Tierversuch eingesetzt worden war, ein multiples Organversagen. Ursache für die beobachteten Wirkungen war ein durch die Antikörper ausgelöster sogenannter Zytokinsturm. Die Aminosäuresequenz des CD28-Moleküls (Ziel des TGN1412-Antikörpers) war beim Makaken gering von der des Menschen verschieden, so dass es zu einer unterschiedlichen räumlichen Konformation des Moleküls kam und vom menschlichen Immunsystem als Superantigen erkannt wurde. Der winzig kleine Unterschied reichte aus, um eine heftige Immunreaktion mit lebensgefährlichem Organversagen auszulösen, was im Tierversuch nicht beobachtet werden konnte (51).

Mehrfach wurde in Untersuchungen auf die Bedeutung von Artunterschieden hingewiesen (10) oder am Beispiel Affen-Neurovirulenztest und Mumps-Vaccine (49): Laboruntersuchungen zeigten die Unfähigkeit des Tests, korrekt unter den Virusstämmen verschiedenen neurovirulenten Potenzials zu unterscheiden. Stämme, die im Affen in abgeschwächter Form auftraten, zeigten sich im Menschen neurovirulent. Der Verfasser sieht jedoch auch entwickelte in vitro-Marker, um das Virulenzpotenzial des Mumps-Virus zu bestimmen, kritisch, weil ein in vitro-Verfahren nicht die Komplexität der Pathogenese von Neurotropismen (Fähigkeit des Virus, Nervenzellen zu infizieren und sich zu replizieren) und der Neurovirulenz (Auslösung einer Krankheit im Nervengewebe) reflektieren könne (49).

3. Makaken in den Kognitionswissenschaften

Kognitionswissenschaft ist die interdisziplinäre Wissenschaft zur Erforschung von geistigen Prozessen; zwischen Sensorik und Motorik vermittelnden, bewussten oder unbewussten Prozesse. Untersucht werden Prozesse des Denkens, des Gedächtnisses, Lernens oder der Sprache.

In Laboratorien werden Makaken mit festgeschraubtem Kopf in einen „Primatenstuhl“ fixiert (52, 53). In der Position müssen sie am Bildschirm Aufgaben lösen, indem sie zu bestimmten Zeitpunkten eine Taste drücken. Um den Kopf am Primatenstuhl fixieren zu können, wurde den Makaken zuvor der Schädel aufgebohrt und ein Bolzen eingesetzt, der zur Fixierung des Kopfes im Primatenstuhl verwendet wird. Ins Gehirn werden ferner Elektroden zur Messung von Hirnströmen eingeführt oder es wird ein Draht ins Auge implantiert oder eine Spule in den Bindehautsack des Auges eingesetzt. Für die Durchführung der Aufgaben per Hebeldruck ist ein monatelanges Training der Tiere erforderlich. Tübinger Wissenschaftler z.B. wollen die Arbeitsweise von einzelnen Nervenzellen studieren. Hierzu müssen die Tiere eine bestimmte Verhaltensaufgabe durchführen, um herauszufinden, wie das Gehirn ein bestimmtes Verhalten erzeugt. Die Tiere machen eine Art Computerspiel. Bei richtiger Antwort werden sie mit Wasser oder Säften belohnt. Wenn sie diese Aufgaben beherrschen (Lernerfolg), werden unter Vollnarkose haarfeine Sonden an den Nervenzellen platziert, um die Arbeit der Nervenzellen aufzeichnen zu können (52). Tierschützer laufen seit Jahren gegen die Versuche Sturm, u.a. sind sie überzeugt, dass die Affen die Experimente nur mitmachen, weil sie durstig sind und Flüssigkeit erst nach erfolgreicher Lösung der Aufgabe tropfenweise bekommen.

Tierversuchsfreie Verfahren

Das Ende der Tierversuche hängt ab von der Entwicklung und Anerkennung tierversuchsfreier Methoden. Im Bereich Toxikologie hat sich mittlerweile viel getan, aber hauptsächlich im Bereich der lokalen Toxizität (Auge und Haut), wo Affen gar nicht eingesetzt werden. Dort, wo der Affe Versuchsobjekt ist, vor allem im Bereich der Reproduktionstoxikologie, gibt es bislang keinen vollständigen Ersatz, sondern eine Menge einzelner Tests, die bislang aber keine zusammenhängende Teststrategie-Entwicklung erlauben und meist nicht validiert oder noch in der Optimierung sind. Auch sind etliche dieser Tests nicht tierversuchsfrei. Die folgende Aufstellung ist nicht vollständig.

Es gibt Tests für die Embryonalentwicklung, z.B. der Embryonale Stammzelltest (55, bereits validiert), den Whole Embryo Culture Test (kein Tierversuchsende, da Rattenembryonen eingesetzt werden, OECD TG 414), die Limb Bud Organkultur (Vorderextremitäten-Knospen von

Rattenembryonen, 56), den Frog Embryo Teratogenesis Assay Xenopus (FETAX mit Frosch-Embryonen, in der Optimierung), den Zebrafisch-Embryo-Teratogenitätstest (in der Optimierung, 56).

Es gibt Barrieretests mit menschlichem Mutterkuchen (Plazenta-Perfusionstest, noch in der Optimierung), für die Spermatogenese gibt es den Sertolizelltest (noch in der Entwicklung), den CASA-Test (Zelltest in der Optimierung) und z.B. ein Zelltest auf der Basis von Leydigzellen (56). Zur Untersuchung der in vitro-Keimzellentwicklung gibt es einen Granulosa-Zelltest oder den Follikel-Bioassay (FBA), der sich noch in der Optimierung befindet (56). Zur Untersuchung der Plazentaentwicklung gibt es den Trophoblasten-Zelltest und den Ishikawa-Zelltest (56). Letzterer Test befindet sich noch in der Optimierung.

Schädigende Einflüsse auf das endokrine System lassen sich z.B. AR/ER-Bindungs-Assay oder mit dem AR-Calux/ERalpha-Calux-Test untersuchen, zudem gibt es den Steroidogenese-Test mit humanen H295R-Zellen, mit dem sich Einflüsse auf die Steroidsynthese untersuchen lassen, es fehlen aber scheinbar bei diesen Zellen die relevanten Bindungsstellen, so dass der Test obwohl er in der OECD-Testguideline ist, kritisch gesehen wird (56). Der Plazenta-Aromatase-Assay, mit dem sich die Hemmung der Bildung der Androgene untersuchen lässt, befand sich noch in der Bewertung (56).

Grundlagenforschung: Bildgebende Verfahren

Bei den bildgebenden Verfahren hat sich in den letzten Jahren viel Interessantes getan, hier wird viel entwickelt. Derzeit ist aber schwer einzuschätzen, ob die Verfahren geeignet sind, den Affenversuch abzulösen und die Fragestellung zu beantworten. Das MRT (Magnetresonanztomografie) wird z.B. auch während des Tierversuchs genutzt, aber nur als ein Messinstrument. Es ist zu betonen, dass nicht eine Methode, sondern eine Vielzahl an Methoden, möglicherweise in einer integrierten Teststrategie, in Zukunft Tierversuche abzulösen vermögen.

Beispiele für tierversuchsfreie Verfahren statt Affenversuchen

1. Hirnforschung

Hinsichtlich der Krankheiten und Beeinträchtigungen von Menschen kann je nach Krankheitssymptom die Funktion verschiedener Hirnregionen mit modernen Techniken der bildgebenden Verfahren, wie z. B. der Computertomografie (CT) oder der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), heute direkt am Menschen untersucht werden. Interessant ist auch die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT): Sie ermöglicht die naturgetreue Wiedergabe dessen, was in einem bestimmten Augenblick im Gehirn passiert. Sie misst wie die PET die Veränderungen des Sauerstoffgehaltes bestimmter Gehirnregionen (57).

Auf dem Gebiet kognitiver Studien haben Freiwilligenstudien mit Patienten ein enormes Potenzial, Tierversuche zu ersetzen. Viele Wissenschaftler nutzen die fMRT, um z. B. die Position der räumlichen Verarbeitungsbereiche im Gehirn des Menschen zu untersuchen. Die Leistungsfähigkeit und das Auflösungsverfahren der bildgebenden Methoden nimmt ständig zu (58). Die heutige kognitive Neurowissenschaft stützt sich in besonderem Maße auf das Verfahren. Mit Hilfe der fMRT können Aktivitäten im Gehirn inzwischen mit recht hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung gemessen werden. Auch die Aktivität der Sehrinde kann am Menschen gemessen werden (59, 60).

Durch Weiterentwicklungen werden zunehmend nicht nur hochauflösende Aufnahmen mit dem

MRT möglich (61). Es lassen sich Ströme mittels eines Magnetencephalogramms messen (62). Ein Wissenschaftlerteam hat die beiden bildgebenden Verfahren Positronen-Emissions-Tomografie (PET) und Magnetresonanztomografie (fMRT) miteinander in einem Gerät kombiniert. Damit können nicht-invasiv funktionelle Prozesse des Gehirns besonders detailliert dargestellt werden (63) oder auch einzelne, kranke Zellen: Forscher haben den Magnetresonanztomografen mit hyperpolarisierten Xenon aufgepeppt, dessen Atomkerne weit stärkere Signale liefern und diese Detailprozesse sichtbar machen können (64).

Human Brain Project

Das Human Brain Project soll Neurowissenschaftlern Untersuchungen und Experimente an einem „virtuellen menschlichen Gehirn“ auf Superrechnern ermöglichen, die am lebenden Objekt aus praktischen oder ethischen Gründen nicht durchführbar wären, hieß es in einer Pressemitteilung aus Lausanne, von wo das Projekt koordiniert wird (65, 66). Am Forschungszentrum Jülich ist bereits ein dreidimensionaler „Gehirnatlas“ auf einem Computer verfügbar. Die Jülicher Forscher halten es für das bislang genaueste Modell eines menschlichen Gehirns. Es basiert auf 7.400 Gewebeschnitten eines einzigen Gehirns (67).

Andere Computermodelle

Mit einem neuen Computermodell zum Tryptophan-Stoffwechsel lässt sich das Zusammenspiel der Einzelreaktionen und Zwischenprodukte des komplexen Tryptophan-Stoffwechsels und seiner Regulationsmechanismen nach Aufnahme der Aminosäure über die Nahrung erfassen. Die Autoren sind überzeugt, dass sich mit dem Computermodell Aspekte neurodegenerativer Krankheiten wie Parkinson und Alzheimer sowie therapeutischer Aspekte erforschen lassen (68).

2. Prüfung von Impfsera/Infektionsforschung

2.1 „MAPREC“ (Mutation Analysis by PCR and Restriction Enzyme Cleavage)

- Diese In-vitro-Methode ist ein molekularbiologischer Test, der zur Quantifizierung der Mutationen im Virusgenom des Poliovirus – also des Erregers der Kinderlähmung – und somit als Alternative zum Neurovirulenztest an Makaken geeignet ist (79, 80, 71, 72,73). Es handelt sich bei dieser Methode um eine PCR-Methode (Polymerase-Kettenreaktion), die kleinste Teile der Erbsubstanz vervielfältigen kann, um sie dann zu analysieren. Die WHO hat diesen Test für die Prüfung des Serotyps 3 validiert und akzeptiert. Leider wurde die Methode bislang nicht für die Serotypen 1 und 2 validiert bzw. weiterentwickelt und daher nicht als vollständiger Ersatz für die Affenversuche anerkannt. Ähnlich wie MAPREC funktioniert auch die mit Fluoreszenzfarbstoffen arbeitende „Taq Man PCR“ (44).

2.2 „MIMIC“ System und „Peripheral tissue equivalent (PTE) module“ von VAXDesign

- Diese In-vitro-Modelle der Firma VAXDesign können zu verschiedenen wissenschaftlichen Fragestellungen rund um die Immunologie eingesetzt werden. Sie arbeiten ausschließlich mit menschlichen Abwehrzellen, was den Vorteil der besseren Übertragbarkeit von Testergebnissen auf den Menschen mit sich bringt. Zudem können individuelle Unterschiede oder gruppenspezifische Merkmale wie Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit etc. bei Untersuchungen mit berücksichtigt werden. Mit diesen Systemen ist die Testung der Auswirkungen jedweder Substanzen von Nanopartikeln über Kosmetika bis hin zu biologischen Stoffen auf das Immunsystem möglich. Es konnte gezeigt werden, dass das MIMIC-System z. B. verwertbarere Ergebnisse als Standardtests in der Immuntoxikologie, wie u. a. auch Tierversuche an nicht-menschlichen Primaten, lieferte. Die PTE-Module ermöglichen zudem die Simulation von

Immunreaktionen in peripheren Geweben des Menschen. Diese Module können die Wirksamkeit wie auch die Toxizität von Impfstoffen, Impfstoffzusätzen und viele weitere Effekte von Medikamenten (Immunmodulatoren) oder Erregern auf das Immunsystem nachahmen. Es gibt PTE-Module für die subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Verabreichung von Substanzen. Auch ein Modell aus Endothelzellen (innere Zellschicht von Blutgefäßen), in welchem sich bestimmte Abwehrzellen des Menschen ganz spezifisch verhalten, ist von VAXDesign entwickelt worden.

Die Validierung von MIMIC als Ersatzmethode für gesetzlich vorgeschriebene Tierversuche steht jedoch noch aus (46).

3. Zellkulturmodelle aus menschlichen Geweben

Gewebekulturen aus menschlichen Tonsillen (Rachenmandeln) werden derzeit im Rahmen eines geförderten Verbundprojektes verschiedener Institute in Deutschland etabliert, um viele Affenversuche sowohl bei der präklinischen Testung von Pharmaka als auch in der Grundlagenforschung einsparen zu können. Das System erlaubt durch Lebendmikroskopie eine direkte Beobachtung von Vorgängen an Zellen nach der Verabreichung von Testsubstanzen. Zudem hat das Testsystem das Potenzial, für den Menschen aussagekräftigere Prüfergebnisse zu liefern als Versuche mit Primaten. Ziel ist es, die „kleinen“ Unterschiede in den Immunreaktionen zwischen Mensch und nicht-humanen Primaten möglichst von vornherein auszuschließen (47).

Andere Forscher betreiben Parkinson-Ursachenforschung mit Stammzellen, gewonnen am Patienten. Die Stammzellen gewinnen die Forscher aus Patienten-Hautzellen (69), und erzeugen daraus sogenannte induzierte pluripotente Stammzellen, die sich wieder z.B. für die Alzheimerforschung in Nervenzellen verwandeln lassen. Sie tragen eine bestimmte genetische Information der Erkrankung und ermöglichen somit eine spezifischere Krankheitsforschung. Das lässt sich bereits bis in erste in vitro-Therapieansätze auszudehnen (70).

Bei der Suche nach neuen Medikamenten und Impfstoffen gegen HIV, Hepatitis C oder Malaria werden Produkte zunächst an im Labor gezüchteten Zellkulturen, an Mäusen oder an beiden erprobt. Solche Tests bieten einen Einblick in Zellmechanismen, können aber nicht erschließen, wie ein Körper in seiner Gesamtheit auf die Infektion reagieren würde.

4. Genom-weite Assoziationsstudien

Mit sogenannten GWAS (Genom-weite Assoziationsstudien) haben sich schon wichtige Bausteine bei der Aufklärung von Krankheitsursachen finden lassen. Dafür werden aus einer Datenbank die DNA einer Vielzahl an Probanden mit denen von Patienten verglichen, um so genetisch auf die Spur von Krankheitsursachen zu kommen. Ein wichtiger Baustein (71).

5. Microdosing: führt nicht zum Tierversuchsende

Auch der klinische Versuch am Menschen mit extrem niedrigen Dosen eines neuen Arzneimittels (Microdosing) wurde als „Alternative“ zum Tierversuch vorgeschlagen. Da jedoch auch dann vorherige Prüfungen an Tieren erweisen müssten, dass diese geringen Dosierungen tatsächlich unbedenklich sind, ist unklar, ob diese Methode die Anzahl der Tiere, die in Tierversuchen verwendet werden, wirklich vermindern würde (81).

Kurzportrait Makaken

Makaken sind überwiegend in Asien beheimatet (Indien, Japan, Taiwan, Philippinen und Bali), nur das natürliche Verbreitungsgebiet des Berberaffen (*Macaca sylvanus*) ist Nordwestafrika (73). Makaken sind, was die Lebensraumsprüche angeht, äußerst anpassungsfähig. Mehrere Arten sind sogar Kulturfolger, so z.B. der Javaner (*Macaca fascicularis*). Das hat ihm z.B. große Probleme auf der Insel Mauritius eingebracht (s.o.).

Wie alle Primaten haben Makaken maximal zwei Schneidezähne pro Kieferhälfte, eine greiffähige Großzehe, flache Nägel und eine Trennung des Großhirnlappens in primäres und sekundäres Sehzentrum. Die nach vorne ausgerichteten Augen erlauben durch Überlappen der Sehfelder ein räumliches Sehen. Die Tiere sind meist graubraun, braun oder rötlich-braun (Javaneraffe), sie können aber auch schwarz gefärbt sein. Die Gesichter sind haarlos (74) und manchmal gefärbt. Einige Arten haben Kappen oder zumindest einen Schopf auf dem Kopf (Javaneraffe *Macaca fasciculata*). Die Gesichtsmuskeln sind bei den Tieren gut entwickelt, Gesichtsausdrücke und Grimassen spielen eine bedeutende Rolle bei der Kommunikation (75). Jedes Tier trägt dem Menschen vergleichbar einen individuellen Fingerabdruck (73).

Der vergleichsweise grazile und leichte Javaneraffe (Weibchen: drei bis sechs Kilogramm, Männchen: fünf bis acht Kilogramm) lebt in der Natur in erster Linie in der unteren Kronenschicht von Bäumen mit dichtem Bewuchs. Makaken sind Allesfresser, ernähren sich aber hauptsächlich von Früchten, zum Teil von Blättern, Blüten und Samen. Wirbellose wie z. B. Krabben (Javaneraffe) oder kleine Wirbeltiere und Insekten stehen auch auf dem Speiseplan. Javaner leben gerne an Flüssen und Seen, in Mangrovenwäldern und an der Meeresküste, fischen in Bächen und Flüssen, schwimmen geschickt und tauchen gut nach Krebstieren (76).

Makaken leben in Gruppen, deren Größe je nach Art zehn bis über 100 Tiere umfassen kann (73). Nach spätestens acht Lebensmonaten kennt jeder Affe in der Gruppe jeden anderen persönlich. Die frühe Mutter-Kind-Beziehung ist äußerst eng. Zwischen Mutter und Tochter bleibt sie ein Leben lang enger als jede andere Dauerbeziehung bestehen. Anfangs ist die Beziehung zum Sohn gleich, nach Geschlechtsreife des männlichen Affen lösen sich die Männchen von den Müttern (77).



Makaken. Foto. St-fotograf, Fotolia.com

Makaken leben in Gruppen, deren Größe je nach Art zehn bis über 100 Tiere umfassen kann (73). Nach spätestens acht Lebensmonaten kennt jeder Affe in der Gruppe jeden anderen persönlich. Die frühe Mutter-Kind-Beziehung ist äußerst eng. Zwischen Mutter und Tochter bleibt sie ein Leben lang enger als jede andere Dauerbeziehung bestehen. Anfangs ist die Beziehung zum Sohn gleich, nach Geschlechtsreife des männlichen Affen lösen sich die Männchen von den Müttern (77).

Innerhalb der Gruppe bestehen Hierarchien sowohl innerhalb der Männchen als auch innerhalb der Weibchen. Dauerhafte Rangbeziehungen bestehen unter adulten Weibchen in linearer Reihe (77). Junge Männchen müssen nach dem Eintreten der Geschlechtsreife ihre Gruppe verlassen, während junge Weibchen bleiben (74). Die Geschlechtsreife erfolgt vergleichsweise spät (75). Die Weibchen machen wie der Mensch allmonatlich einen Zyklus durch, der mit der Eireifung in Zusammenhang steht, und sind daher nur an bestimmten Tagen befruchtungsfähig (76). Makaken bringen meist einmal im Jahr ein Junges zur Welt, das sich oft zunächst in der Fellfarbe unterscheidet. Die Tragzeit beträgt sechs bis sieben Monate. Die Lebensdauer geschwänzter Altweltaffen beträgt in der Natur je nach Art bis ca. 30 Jahre (78).

Literatur und Quellen

- (1) Cunningham, C.L., Anderson, J.R. & Mootnick, A.R. (2011): A sex difference in effect of relevant object-mediated problem-solving in gibbons (Hylobatidae). *Animal Cognition*, 14(4), 599-605. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10071-011-0380-y>
- (2) Sciennex (2012): Gibbons: Weibchen lernen anders Geschlechtsspezifische Unterschiede im

- Lernverhalten aufgedeckt. <http://www.scinexx.de/wissen-aktuell-13106-2011-03-10.html>
- (3) Schrauf, C., Call, J., Fuwa, K. & Hirata, S. (2012): Do Chimpanzees Use Weight to Select Hammer Tools? Plos ONE 7/7.
<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0041044>
- (4) Affen beherrschen Vorstufe des Lesens. <http://www.scinexx.de/newsletter-wissen-aktuell-14659-2012-04-13.html>
- (5) Affen können Mengenlehre. (http://www.fr-online.de/in_und_ausland/wissen_und_bildung/aktuell/2217225_Mathematik-Affen-koennen-Mengenlehre.htm)
- (6) Degen, M. (2010): Von Menschen, Affen und Menschenaffen. EU-Parlament verabschiedet neue Vorgaben für den Schutz von Versuchstieren. http://www.deutschlandfunk.de/von-menschen-affen-und-menschenaffen.676.de.html?dram:article_id=27746
- (7) <http://www.dpz.eu/de/abteilung/primatenhaltung/primaten-am-dpz/javaneraffe.html>
- (8) Bushmitz, M. & Understanding Animal Research (2013): Primates in Medical Research. Als iTunes oder pdf-Version erhältlich bei <http://www.dpz.eu/de/abteilung/primatenhaltung/tierschutz.html>
- (9) Chellman, G. J., Bussiere, J. L., Makori, N., Martin, P. L., Ooshima, Y. & Weinbauer, G. F. (2008): Developmental and Reproductive Toxicology Studies in Nonhuman Primates (Review). Birth Defects Research (Part B) 86: 446–462.
- (10) Vogelwedde, E. (2010): Der Javaneraffe (*Macaca fascicularis*) als präklinisches Tiermodell in der pädiatrischen Toxikologie. Dissertation Münster.
- (11) Internationale Rote Liste IUCN <http://www.iucnredlist.org/details/12551/0>
- (12) <http://mauritiusassembly.gov.mu/English/bills/Documents/intro/2013/bill1513.pdf>
- (13) http://www.5plusltd.com/index.php?pn=default_news&news_id=12212&dm_t=0,0,0,0,0
- (14) <http://animalblog.co.uk/2013/12/11/maneka-gandhi-joins-the-buav-in-a-direct-appeal-to-the-mauritius-government-over/>
- (15) <http://www.buav.org/article/1351/save-our-monkeys-speaks-out-against-the-use-of-primates-in-research-following-presentation-by-the-mauritius-cynobreeders-association-cba>
- (16) BUAV, 22.10.2013: INTERNATIONAL PRESSURE MOUNTS ON MAURITIUS TO ADDRESS THE MONKEY TRADE. <http://www.buav.org/article/1373>
- (17) Le Mauricien, 1.12.13: INVENTION : Un médecin mauricien met au point une machine cœur-poumon artificiel. <http://www.lemauricien.com/article/invention-medecin-mauricien-met-au-point-machine-coeur-poumon-artificiel>
- (18) Asendorpf, D. (2013): Mauritius: Insel der aussterbenden Arten. <http://www.zeit.de/2013/46/laboraffen-tierversuche-mauritius>
- (19) <http://www.tierrechte.de/email-aktion-gegen-grausame-tierversuche-auf-mauritius>
- (20) <http://www.dailymail.co.uk/news/article-2225035/Hundreds-monkeys-bred-laboratories-Europe-killed-growing-large-claims-animal-rights-group.html>
- (21) Bundesamt für Naturschutz (2013): CITES Jahresstatistiken Deutschland. http://bfn.de/0305_wa_jahr.html
- (22) Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) (2013): Versuchstierzahlen 2012. <http://www.bmelv.de/SharedDocs/Downloads/Landwirtschaft/Tier/Tierschutz/2012TierversuchszahlenGesamt.html>
- (23) Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) (2013): Versuchstierzahlen 2011. http://www.bmelv.de/SharedDocs/Downloads/Landwirtschaft/Tier/Tierschutz/2011-TierversuchszahlenGesamt.pdf?__blob=publicationFile
- (24) http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/index.html
- (25) <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/chemg/gesamt.pdf>

- (26) http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-series-on-principles-of-good-laboratory-practice-and-compliance-monitoring_2077785x
- (27) <http://www.ich.org/>
- (28) <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/mpg/gesamt.pdf>
- (29) <https://www.pharmacopoeia.gov.uk/>
- (30) OECD Testguidelines http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788
- (31) <http://www.oecd.org/env/ehs/testing/seriesontestingandassessmenttestingforhumanhealth.htm>
- (32) GUIDANCE DOCUMENT 116 ON THE CONDUCT AND DESIGN OF CHRONIC TOXICITY AND CARCINOGENICITY STUDIES, SUPPORTING TEST GUIDELINES 451, 452 AND 453, 2ND EDITION.
- (33) Subramanyam, M., Rinaldo, N., Mertsching, E. & Hutto, D. (2008): Selection of relevant species. In: Cavagnaro J.A. (Hrsg.): Preclinical safety evaluation of biopharmaceuticals: a Science based Approach to Facilitating Clinical Trials. John Wiley & Sons, Inc. Seiten 181–206.
- (34) <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- (35) Briakinumab. Wikipedia (2011): http://de.wikipedia.org/wiki/Briakinumab#cite_note-2
- (36) Enright, B. P., Tornesi, B., Weinbauer, G.F., & Blaich, G. (2012): Pre- and Postnatal Development in the Cynomolgus Monkey Following Administration of ABT-874, a Human Anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody. Birth Defects Research (Part B) 95: 431–443.
- (37) Kaup, J. (o.J.): Primatenforschung in Deutschland: Fragestellungen, Tierschutz und rechtliche Einschränkungen. Deutsches Primatenzentrum Göttingen.
http://www.gv-solas.de/assets/files/PDFs/pdf_PUBLIKATION/20.Essen_Kaup.pdf
- (38) <http://www.dpz.eu/de/forschung/infektionsforschung.html>
- (39) World Health Organisation (2012): STANDARD OPERATING PROCEDURE NEUROVIRULENCE TEST OF TYPES 1, 2 OR 3 LIVE ATTENUATED POLIOMYELITIS VACCINES (ORAL) IN MONKEYS.
- (40) British Pharmacopeia 2012: Poliomyelitis Vaccine, Live (Oral).
<http://bp2012.infostar.com.cn/Bp2012.aspx?tab=browse&id=4722>
- (41) Levenbook, I. (2011): The role of non-human primates in the neurological safety of live viral vaccines (review). Biologicals 39:1-8.
- (42) Dragunsky, E., Nomura, T., Karpinski, K., Furesz, J., Wood, D.J., Pervikov, Y., Abe, S., Kurata, T., Vanlooche, O., Karganova, G., Taffs, R., Heath, A., Ivshina, A. & Inessa Levenbook (2002): Transgenic mice as an alternative to monkeys for neurovirulence testing of live oral poliovirus vaccine: validation by a WHO collaborative study. Bulletin of the World Health Organization 2003, 81 (4).
- (43) Bidzhieva, B., Laassri, M. & Chumakov, (2011): MAPREC assay for quantitation of mutants in arecombinant flavivirus vaccine strain using near-infrared fluorescent dyes. Journal of Virological Methods 175: 14-19.
- (44) V. Dörsam, A. Schmeel, K. Chumakov, M.R. Fibi (1998): Ersatz des Neurovirulenztests (NVT) an Primaten zur Sicherheitsprüfung von Polioviruschargen: In vitro Methode „MAPREC-Test“. ALTEX 15, Suppl./98, 18-20.
- (45) Chumakov, K. M., Powers, L.B., Noonan, K.E., Roninson, I.B. & I S Levenbook, (1991): Correlation between amount of virus with altered nucleotide sequence and the monkey test for acceptability of oral poliovirus vaccine. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 88: 199-203.
- (46) A. Kaul, M. Nübling, M. Kempfer, I. Schmidt, J. Löwer (1998): Entwicklung von molekular-biologischen Alternativmethoden für die Prüfung von Poliomyelitis-Impfstoffen. ALTEX 15, Suppl./98, 18-20
- (47) <http://www.vaxdesign.com/>
- (48) WHO Working Group Meeting to Discuss the Revision of the WHO Recommendations for OPV: TRS No. 904 and 910 Meeting Report, Geneva, Switzerland, 20-22 July 2010.

http://www.who.int/biologicals/vaccines/OPV_Meeting_report_Final_Clean_13May2011.pdf

- (49) Rubin, S.A & Afzal, M.A. (2011): Neurovirulence safety testing of mumps vaccines—Historical perspective and current status (Review). *Vaccine* 29 (2011) 2850–2855.
- (50) Bidzhieva B, Laassri M, Chumakov K. (2011): MAPREC assay for quantitation of mutants in a recombinant flavivirus vaccine strain using near-infrared fluorescent dyes. *J Virol Methods* 175(1): 14-19. doi: 10.1016/j.jviromet.2011.04.008.
- (51) <http://www.biotechnologie.de/bio/generator/Navigation/Deutsch/forschung,did=72226.html>
- (52) „Da führt kein Weg dran vorbei“. Andreas Nieder macht an der Tübinger Uni Versuche mit Primaten. Schwäbisches Tageblatt. http://www.tagblatt.de/Home/nachrichten/jugend_artikel,-Andreas-Nieder-macht-an-der-Tuebinger-Uni-Versuche-mit-Primaten-arid,106765.html
- (53) Ärzte gegen Tierversuche. Pressemitteilung vom 18.01.2010. Bilanz nach einem Jahr Kampagne »Stoppt Affenqual in Tübingen. Politik weiter untätig.
- (54) Debatte um Tierversuche "Diese Hirnforschung ist nur mit Affen möglich". 13. Dezember 2012. <http://www.zeit.de/wissen/gesundheit/2012-12/Bremer-Affenversuche-Kreiter-Interview>
- (55) Seiler, A. E. M. & Spielmann, H. (2011): The validated embryonic stem cell test to predict embryotoxicity in vitro. *Nature Protocols* 6: 961–978. doi:10.1038/nprot.2011.348
- (56) Adler, S, Broschard, T., Bremer, S., Cronin, M., Daston, G., Grignard, E., Piersma, A., Repetto, G. & Schwarz, M. (2010): Draft Report on Alternative (Non-Animal) Methods for Cosmetics Testing: Current status and future prospects – 2010: Chapter 5 Reproductive Toxicity. http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/pdf/animal_testing/chapter_5_reproductive_toxicity_en.pdf
- (57) Sanne Schoenmakers, Markus Barth, Tom Heskes & Marcel van Gerven (2013): Linear reconstruction of perceived images from human brain activity. *NeuroImage*. <http://www.sciencedirect.com/>
- (58) Wikipedia, div. Bearbeiter (2004-2010): Transkranielle Magnetstimulation. http://de.wikipedia.org/wiki/Transkranielle_Magnetstimulation
- (59) Sanne Schoenmakers, Markus Barth, Tom Heskes & Marcel van Gerven (2013): Linear reconstruction of perceived images from human brain activity. *NeuroImage*.
- (60) Schindler, A. & Bartels, A. (2013): Parietal Cortex Codes for Egocentric Space beyond the Field of View. *Current Biology* 23: 177–182.
- (61) Schnelle MRT ohne teure Magneten. Kontinuierliche Hyperpolarisation macht mobile Schnittbild-Anlagen möglich. 17.12.2013. <http://www.nature.com/ncomms/2013/131216/ncomms3946/full/ncomms3946.html>
- (62) Neuer Mini-Sensor misst Magnetfelder des Gehirns. http://www.innovations-report.de/html/berichte/medizintechnik/neuer_mini_sensor_misst_magnetfelder_gehirns_196203.html
- (63) Hans F Wehrl, Mosaddek Hossain, Konrad Lankes, Chih-Chieh Liu, Ilja Bezrukov, Petros Martirosian, Fritz Schick, Gerald Reischl & Bernd J Pichler (2013): Simultaneous PET-MRI reveals brain function in activated and resting state on metabolic, hemodynamic and multiple temporal scales. *Nature Medicine*, Online-Vorabveröffentlichung, doi:10.1038/nm.3290
- (64) Klippel, S., Döpfert, J., Jabadurai Jayapaul, J., Kunth, M., Rossella, F., Schnurr, M., Witte, C., Freund, C. & Schröder, L. (2013): Cell tracking with Caged Xenon: Using Cryptophanes as MRI Reporters upon Cellular Internalization.(Epub ahead of print) DOI:10.1002/anie.201307290
- (65) Human Brain Project: Auftakt in Lausanne. 07.10.13. <http://idw-online.de/pages/de/news554604>
- (66) Jülicher Forscher sind beteiligt am visionären "Human Brain Project". Europa fördert die Simulation des menschlichen Gehirns. <http://www.fz-juelich.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/UK/DE/2013/13-01-28hbp.html>

- (67) Ein dreidimensionaler Gehirnatlas als virtuelles "Nachschlagewerk". <http://www.fz-juelich.de/portal/DE/Forschung/Gesundheit/human-brain-modelling/inm-1.html?nn=1022882>
- (68) Stavrum A.-K. et al. (2013): Model of Tryptophan Metabolism, Readily Scalable Using Tissue-specific Gene Expression Data. *The Journal of Biological Chemistry*, 288/48: 34555-34566.
- (69) Mit Stamm- und Immunzellen der Parkinsonschen Krankheit auf der Spur.
<http://www.invitrojobs.de/index.php/de/aktuelles-archiv/224-mit-stamm-und-immunzellen-der-parkinsonschen-krankheit-auf-der-spur.html>, <http://www.acsu.buffalo.edu/~jianfeng/>
- (70) Reinhardt, P., Schmid, B., Burbulla, L. F., Schöndorf, D. C., Wagner, L., Glatza, M., Höing, S., Hargus, G., Heck, S. A., Dhingra, A., Wu, G., Müller, S., Brockmann, K., Kluba, T., Maisel, M., Krüger, R., Berg, D., Tsytsyura, Y., Thiel, C. S., Psathaki, O.-E., Klingauf, J., Kuhlmann, T., Klewin, M., Müller, H., Gasser, T., Schöler, H. R. & Sternecker, J. (2013): Genetic Correction of a LRRK2 Mutation in Human iPSCs Links Parkinsonian Neurodegeneration to ERK-Dependent Changes in Gene Expression. *Cell Stem Cell* 12/3: 354-367.
- (71) <http://www.neurodegenerationresearch.eu/initiatives/2012-joint-tansnational-calls/closed-calls/risk-factors-2012/call-results/courage-pd/>
<http://idw-online.de/pages/de/news551231>
- (72) WHO (2005) Final Report: IABS Scientific Workshop on Neurovirulence Tests of Live Virus Vaccines. 7pp. Geneva, Switzerland: WHO.
- (73) Geissmann, T (2003): Vergleichende Primatologie. Berlin, Heidelberg.
- (74) Chris, S., S. Tilde. (1996) In: Wheeler, A.: *Macaca sylvanus* (Barbary macaque). http://animaldiversity.ummz.umich.edu/site/accounts/information/Macaca_sylvanus.html
- (75) Wikipedia (2004-2010). Makaken. <http://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=70022043>
- (76) Wikipedia (2004-2010): Rhesusaffe. <http://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=71807052>
- (77) Fiedler, W. Die Meerkatzen und ihre Verwandten. In: Grzimeks Tierleben. Säugetiere 1. Ohne Jahresangabe., DTV-Verlag.
- (78) Wikipedia (2004-2010): Meerkatzenverwandte. <http://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=65078589>
- (79) Lee, H.-S., Blake, R. & Heeger, D. J. (2005): Travelling waves of activity in primary visual cortex during binocular rivalry. *Nat Neurosci*. 8(1): 22–23.
- (80) Annex 1, Recommendations for the production and control of poliomyelitis vaccine (oral). WHO Technical Report Series, No. 904, 202.
- (81) SCHER (2009): Nichtmenschliche Primaten. Übersicht & Details: GreenFacts (2009) in *Forschung und Unbedenklichkeitsprüfungen*. Kopublikation von GreenFacts. <http://copublications.greenfacts.org/de/nichtmenschliche-primaten/> und unter: <http://ec.europa.eu/health/opinions/de/nichtmenschliche-primaten/>
- * <http://www.buav.org/article/1498/buav-renews-its-call-to-end-the-trade-in-primates-from-mauritius>