

Finnes det alternativer til dyreforsøk?



Prosjektoppgave i MNK ZO491,
Dyreforsøkslære, Institutt for biologi,
NTNU, 2002

Kristelle Fiche
Tomas Holmern
Erlend Kristiansen
&
Sindre Pedersen

1. INNLEDNING	3
1.1 FRAMVEKSTEN AV DYREFORSØK	3
1.2 MOTSTAND MOT DYREFORSØK	3
1.3 TRENGER MAN ALTERNATIVER?: ETIKK OG LOVVERK	4
1.4 MÅLSETTING OG STRUKTUR	5
2. ALTERNATIVER INNENFOR BIOLOGISK FORSKNING	6
2.1 DYREFORSØK INNEN GRUNNFORSKNING:	6
2.2 DYREFORSØK INNEN FORVALTNINGEN:	7
2.3 RELEVANTE FORVALTNINGSSTRATEGIER FOR KJEMISKE FORURENSNINGER:	9
3. ALTERNATIVER INNENFOR MEDISINSK/INDUSTRIELL FORSKNING	9
3.1 BRUK AV MINDRE UTVIKLEDE ORGANISMER	10
3.2 BRUK AV <i>IN-VITRO</i> TEKNIKKER.	10
3.3 BRUK AV IKKE BIOLOGISKE ERSTATNINGS ALTERNATIVER.	11
3.4 HUMANE STUDIER	11
4. BRUK AV FORSØKSDYR I UNDERVISNING	13
4.1 ULIKE ALTERNATIVE TIL DYREFORSØK:	13
4.2 REAKSJONER OG FORDOMMER TIL BRUK AV ALTERNATIVER	13
4.3 PEDAGOGISKE ASPEKTER VED BRUK AV ALTERNATIVER:	14
4.4 ØKONOMISKE ASPEKTER VED BRUK AV ALTERNATIVER:	14
4.5 NÅR DET ER UMULIG Å ERSTATTE DYREFORSØK	14
5. STATUS OG FRAMTIDSUTSIKTER	15
6. REFERANSER:	17
7. APPENDIX:	18

1. Innledning

1.1 Framveksten av dyreforsøk

Grekeren Galen fra Pergamum (129 - 199 e.kr.) foretok noen av de første dokumenterte dyreforsøk, og uttalte i forbindelse med sine undersøkelser av hjernen at han foretrakk griser som forsøksdyr fordi "... *man slipper da å se det ubehagelige uttrykket til apen...*". I sitt verk *De Anatomicis Administrationibus*, beskrev han detaljert mange ulike eksperimentelle metoder for viviseksjon (= å skjære i noe levende). Sammen med de anatomiske undersøkelsene til de tidlige greske filosofene dannet dette grunnlaget for den senere utviklingen av moderne dyreforsøkslære. I Middelalderen falt viviseksjon ut av smak bl.a. fordi Den Romersk-Katolske kirken anså gapet mellom dyr og mennesker som så stort at man umulig kunne få noen nytte av dyreforsøk. Noe senere under Renessansen forfektet filosofer som Francis Bacon (1561 - 1626) og Rene Descartes (1595 - 1650) et antroposentrisk syn, hvor Descartes gjennom sin mekanistiske filosofi mente at mennesker og dyr ikke var annet enn komplekse maskiner (Rupke 1987). Bare mennesket hadde bevissthet, sjel og var i stand til å tenke rasjonelt. Hvordan kunne dyr kjenne smerte når de ikke hadde bevissthet?

Senere fikk viviseksjon ikke bare betydning for anatomiske undersøkelser men også fysiologiske. Forskeren Claude Bernard (1813-78) var den første som svarte på den økte kritikken mot viviseksjon ved "...*vi kan redde levende vesener fra døden bare ved å ofre andre. Eksperimenter må foretaes enten på mennesket eller på dyr*". Antallet forsøk med dyr økte raskt i denne perioden og fremveksten av nye og bedre metoder innen forskningen ledet bl.a. fram til oppdagelsen av bakterien som forårsaker tuberkolose (1882) (Monamy 2000). Helt fram til vår tid har dyreforsøk vært en nødvendig del av vitenskapen og danner en vesentlig del av grunnlaget for vår tids forståelse av biologiske mekanismer og årsakssammenhenger.

1.2 Motstand mot dyreforsøk

"How absurd,...to say that beasts are machines, devoid of knowledge and feeling, ... Answer me, machinist, has nature arranged all the springs of feeling in this animal in order that he should not feel? Has he nerves in order to be unmoved? Do not suppose such a pointless contradiction in nature" (Voltaire ([1764]1962, pp. 112-13 i Monamy 2000)

Det kristne antroposentriske verdensbilde ble etterhvert utfordret av en mer holistisk forestilling om at dyr burde være beskyttet for deres egen del. Framveksten av dyrevernorganisasjoner som, the Society for the Prevention of Cruelty to Animals (1824) og en opphetet offentlig debatt, hvor bl.a. George Bernard Shaw fyrte av flere bredsider: "*Men*

jeg har alltid sett på personer som utfører viviseksjon som moralske imbesiler..., og jeg ser ikke på disse personene som voksne og ansvarlige mennesker", resulterte etterhvert i et styrket lovverk (Monamy, 2000). Letingen etter alternativer til dyreforsøk startet for alvor etter utgivelsen av "The Principles of Humane Experimental Technique" i 1959 skrevet av forskerne Russell og Burch. Disse to forskerne mente at ethvert dyreforsøk burde følge tre prinsipper - de tre R'ene: replacement, reduction og refinement. I tillegg gav utgivelsen av Singers "Animal Liberation" (1975), en ny giv blant dyrevernorganisasjonene som kjempet for et mer restriktivt regelverk og større bruk av alternative metoder til dyreforsøk (Monamy, 2000).

Reelle alternativer til dyreforsøk har en relativt kort historie. Cellekulturer som ble det første alternativet ble vanlige i forskningen på 1920 - 30 tallet. Dataanalyser og matematiske modeller har først blitt tatt i bruk de seneste tiårene. De fleste dyrevernorganisasjonene både i Norge og i utlandet kjemper for en tilstrømming av bruken av dyr i forsøksøyemed, hvor bl.a. NOAH mener dette om grunnforskning: *"En lang rekke dyreforsøk trenger ikke å erstattes; man kan med fordel unnlate å utføre dem. Dette gjelder mye av "grunnforskningen": prosjekter hvor drivkraften for forskeren er å oppnå en universitetsgrad eller anerkjennelse gjennom publikasjoner"* (NOAH). Grunnforskningen vil derfor få en utfordrende oppgave framover med å argumentere for sitt behov for å bruke av dyr i forsøksvirksomhet.

1.3 Trenger man alternativer?: etikk og lovverk

Død er et tap for vesener som har selvbevissthet og opplevelsbevissthet om død (Føllesdal 2000). Grunner til ikke å drepe dyr kan være ærefrykt for alt liv, eller indirekte begrunnelser. Selv om det skulle være moralsk påkrevet å ikke påføre dyr lidelse og andre negative opplevelser mens de lever, kan det på tross av dette være forsvarlig å drepe dem, så lenge det gjøres smertefritt. Det er flere hensyn som må vektlegges før man eventuelt velger å gjennomføre forsøk med dyr. Mange dyr opplever smerte og har forventninger av ulike slag (Medway 1980, Rowan 1984). Dessuten har mange dyr reflekser, og reagerer for å unnvike skade. Likevel er det ikke alle dyr som opplever smerte i en moralsk relevant betydning, dersom de ikke har utviklet de hjernedelene som er nødvendig (Welle 1992). Flere etiske teorier som legger vekt på at dyr ikke skal påføres lidelse kan likevel tillate at dyr blir drept til våre formål, så lenge dyrene ikke påføres lidelse. Et strengt regelverk til behandling av dyr i for eksempel forskning kan dermed være forenlig med å tillate avlaving av dyr til våre formål (Føllesdal 2000).

Noe av denne etiske bakgrunnen reflekteres også i kravet til bruk av alternativer til forsøk med dyr (Monamy 2000). Hva er så et alternativ? En mye brukt definisjon er: "...en prosedyre som helt kan erstatte nødvendigheten av dyreforsøk, redusere behovet for antall dyr, eller redusere mengden av smerte eller ubehag som dyrene opplever for å møte de essensielle behovene til [mennesker] og andre dyr" (Balls 1983, 1990; US Congress, Office of Technology Assessment 1986; Smidt and Boyd 1991). I den Europeiske forsøksdyrs konvensjonen står det spesifikt i tredje del artikkel 6, at alternative metoder skal brukes: "... dersom en annen vitenskapelig tilfredsstillende metode som ikke krever bruk av dyr, er anvendelig i praksis med rimelig innsats". Noenlunde den samme ordlyden har også den norske forskriften på dette punktet. Videre sier artikkel sju i konvensjonen at når det er nødvendig å utføre forsøk, skal valg av art vurderes omhyggelig, og, når det kreves, forklares for den ansvarlige myndighet. Når en kan velge mellom typer av forsøk, skal de alternativer foretrekkes som gir det minste forbruk av dyr, forårsaker minst smerte, lidelse, utmattelse eller varig skade og som det er mest sannsynlig vil gi et tilfredsstillende resultat.

"Dyr" er i den europeiske forsøksdyrs konvensjonen definert som: "..., ethvert levende virveldyr, inkludert frittlevende og/eller reproduserende larveformer, men ikke andre føtale eller embryonale former." I Norge inkluderes i tillegg tiftokreps (Landbruksdepartementet 1999). Videre er "forsøk" definert som: "Bruk av dyr til forskning eller annet formål under anvendelse av vitenskapelige metoder der denne handling kan forårsake smerte, lidelse, utmattelse eller varig skade,..., unntatt er de metoder for avliving eller merking av dyr som for tiden oppfattes som de minst smertefulle (d.v.s. "humane" metoder). Et forsøk begynner når dyret første gang gjøres klart til å bli tatt i bruk og slutter når det ikke lenger er nødvendig å foreta observasjoner for forsøkets formål,..." I forskrift om forsøk med dyr gitt av landbruksdepartementet (1999) er det ikke nevnt om "humane" metoder for merking og avliving fritas fra definisjonen om "forsøk": "Bruk av dyr for å vinne kunnskap om biologisk, psykologisk, etologisk, fysikalsk eller kjemisk art, også når det er et nødvendig ledd i den utdannelsen en institusjon gir. Bruk av dyr i produksjon av reagenser som antigen og antistoff o.l., rutinediagnostikk, kontrollvirksomhet og etablering av transgene stammer, regnes som forsøk." Ifølge nordisk regelverk skal dessuten alle medikamenter gjennomgå testing på dyr. Det kreves også dyretesting av antatt giftige kommersielle produkter (NLN 1989).

1.4 Målsetting og struktur

I denne oppgaven tar vi for oss temaet "finnes det alternativer til dyreforsøk" gjennom en tre deling av oppgaven: en biologisk, en medisinsk/industriell og en undervisnings del. Under

hvert av disse tre punktene vil vi så prøve å ta for oss: i) mindre (eller ikke) følende organismer, ii) *in vitro* teknikker, iii) ikke-biologiske erstatnings alternativer og iv) studier på mennesket. Til slutt avrunder vi med en diskusjon der vi trekker opp noen linjer inn i framtiden.

2. Alternativer innenfor biologisk forskning

Den biologiske forskningen kan grovt deles inn i grunnforskning og forskning knyttet til forvaltning, men det er ofte et stort overlapp mellom disse kategoriene ved at mye av grunnforskningen er forvaltningsrettet. Grunnforskningen beskjeftiger seg med ervervelsen av ny kunnskap, og er som oftest mekanistisk orientert (som betydningen av et parameter innen det naturlige utvalg, hvordan biokjemiske prosesser virker/påvirkes, hvordan organer virker, fysiologiske tilpasninger til det naturlige miljø). Slike studier kan være artsspesifikke eller prinsipielle. Forvaltning rettes mot bevaring og/eller forbedring av eksisterende komplekse biologiske systemer og de komponenter som utgjør disse. Forvaltningen bygger på overvåking over tid, og forsøker å forutsi, forklare og eventuelt motvirke endringer. Slike studier er ofte artsspesifikke, men praktiske heller enn prinsipielle, og gyldigheten av resultatene er ofte begrenset i tid.

2.1 Dyreforsøk innen grunnforskning:

Dyreforsøk innen grunnforskningen kan enten være rettet mot problemstillinger omkring enkeltarter eller være av mer prinsipiell natur. Artsspesifikke problemstillinger kan vanskelig erstattes av mindre følende arter eller ikke-biologiske alternativer, men det finnes unntak. Et eksempel på en ikke-biologisk løsning til en artsspesifikk problemstilling er studie av hjernesirkulasjonen hos sjiraff. Det ble stilt spørsmål om hjernesirkulasjonen hos sjiraff skjer ved at det venøse blodet fra hjernen på vei tilbake til hjertet ”drar” arterielt blod opp i hjernen ved en ”hevert”-mekanisme eller om det arterielle blodet blir presset gjennom hjernen ved et overtrykk generert av hjertet. Et studie ble utført ved å bygge en modell av stive rør (”arterier”) og slappe slanger (”vener”) i kombinasjon med en pumpe (”hjerne”), og det ble påvist at hjernesirkulasjonen skjer ved overtrykk da ”hevert”-mekanismen forårsaket kollaps av de nedadgående ”venene” (Seymour, 2000). De fleste fysiologiske prinsipper kan i utgangspunktet studeres ved bruk av fysiske modeller og dermed i stor grad erstatte forsøk med dyr. En del fysiologiske mekanismer kan tenkes å kunne studeres *in-vitro*. For eksempel er induksjon av metallothionein, et cystein-rikt metallbindende protein som antas å være en

beskyttelsesmekanisme mot tungmetalleksponering, studert ved å tilsette radiomerket cystein til cellekulturer i metallbelastet medium (Debec *et al.* 1985). Forsøk kan også utføres på mennesker, som for eksempel studie av nyrefunksjon eller effekten av gravitasjon på blodtrykk.

-Artsesifikke etologiske og økologiske studier kan i utgangspunktet vanskelig erstattes med ikke-biologiske alternativer som matematiske simuleringer da slike simuleringer ofte gir et urealistisk forenklet bilde av den naturlige situasjonen. Ved prinsipielle studier kan det tenkes at forsøkene kan utføres på mindre følende arter (som enkle læringsprosesser), mennesket, eller i noen grad ved matematisk modellering. For eksempel kan læringsprosesser og sosiale rangeringer studeres på mennesker.

Problemstillinger innen forvaltningsrettet grunnforskning er ofte artsesifikke og kan da verken erstattes av mindre følende arter, mennesket eller ikke-biologiske alternativer.

- Eventuelle hormonhermende effekter av PCB og andre antropogent produserte stoffer på reproduksjonsevnen hos isbjørn kan ikke fastslås uten å utsette noen isbjørner for bedøving, fysiologiske undersøkelser og prøvetaking av pels, fettvev (biopsi) og blod. Et alternativ vil kunne være å redusere antall individer som undersøkes, eventuelt ved å ta flere prøver fra hvert individ og å vurdere om alle prøvetyper er nødvendige. I tillegg til de fysiologiske undersøkelsene må kullstørrelse registreres for å fastslå effekter på reproduksjonsevnen.

- Mange pattedyr og fugl gjennomgår naturlig perioder hvor kroppens fettlagre forbrennes. Dette kan være forårsaket av økt fettforbrenning (som ved økt termoregulering, trekk) redusert mattilgang eller dvale. Slike arter har utviklet spesielle fysiologiske tilpasninger til disse periodene. Under disse periodene vil eventuelle fettløselige antropogene forurensninger frigis fra det forbrukte vevet ut i blodbanen. Man kan forvente at disse artene til en viss grad er tilpasset dette potensielle problemet, og toksisitetstudier av disse artene kan derfor ikke erstattes av mindre følende arter/generell modellering.

2.2 Dyreforsøk innen forvaltningen:

Forvaltningen bygger på resultater fra grunnforskning og kunnskapsnivået er derfor nødvendigvis høyere enn innen grunnforskningen. Til forskjell fra grunnforskningen er forvaltningen beskjeftiget med den til enhver tid faktiske situasjonen i naturmiljøet heller enn grunnleggende prinsipper. Den biologiske forskningen innen forvaltningen bygger i all hovedsak på innhenting av opplysninger fra enkeltindivider ved at det tas vevsprøver og/eller at individer merkes (ringmerking, radiomerking), spores eller telles (antall egg i reir, ungekull

etc.), og kombinerer disse observasjonene med registreringer av fallvilt, fangststatistikk, flora og fysikalske/kjemiske parametre som vannføring, pH, stoffkonsentrasjoner (organiske/ikke-organiske) etc.

Populasjonsstudier: Ved populasjonsstudier (som studier av tetthet, revirstørrelse, utbredelsesområde) er det 3 hovedmetoder som benyttes: Ringmerking/øremerking, radiomerking og fangst-gjenfangst. I tillegg registreres ofte kullstørrelse, jaktstatistikk og sporing. Ringmerking/øremerking, registreringer av kullstørrelse, jaktstatistikk og sporing regnes ikke som dyreforsøk, og kan i noen tilfeller tenkes å kunne erstatte radiomerking og fangst-gjenfangst. Dyr kan få endret sosial status og/eller bli mer utsatt for predasjon/dårligere furasjering som følge av radiosenderen/merkingen. Det er påvist at merket og umerket elg på Vega i Nordland holder seg i separate flokker (Landbruksdepartementets etikuttvalg, 1994). Merkingen bør da endres i en slik grad at de negative sosiale virkningene minimeres. Et alternativ til ytre montert radiosender er å operere inn radiosender i bukhulen. Peiling ved radiomerking kan trolig forbedres ved å øke avstanden til de peilte dyrene, for eksempel ved å erstatte bruk av helikopter med satellittovervåking. Fangst-gjenfangst kan forbedres ved for eksempel å elektronisk registrere dyr ved spesielle punkter som kjente tråkk, slik at de ikke utsettes for unødig stress ved eksponering for mennesker. En annen alternativ mulighet er å redusere antall individer som inngår i undersøkelsen.

Toksisitetstudier: Toksisitetstudier innebærer prøvetaking fra dyr, og er å anse som dyreforsøk. På grunn av organismers kompleksitet er det ofte vanskelig å fastslå om et kjemikalium er biologisk skadelig, og konsentrasjoner av stoffer som er skadelig for en art kan ofte være ufarlige for en annen art. Det er i mange år forsøkt utviklet indikatorer for biologisk stress-respons på forurensninger til bruk innen forvaltningen. Slike indikatorer kan være alt fra endringer i dyrs adferd, biokjemiske parametre (som MFO-systemet, metallotionein) eller fysiske endringer (som eggeskall-tykkelse). Slike indikatorer, biomarkører, defineres som "*biologiske responser på miljø-kjemikalier som gir et mål på eksponering og i noen tilfeller også toksisk effekt.*" Et hovedproblem ved utviklingen av biomarkører er at de ikke reflekterer kompleksiteten ved den faktiske eksponeringen, men er oftest standardisert utfra effekten av ett eller noen få stoffer på ett eller noen få parametre. I tillegg kommer variasjoner i terskelverdier for skadelig eksponering arter imellom og artspesifikke endringer i slike terskelverdier. Slike variasjoner i terskelverdier innen en art kan være betinget av faktorer som alder, sesong, generell helsetilstand eller hormonsyklus. For å

kunne registrere faktiske skadevirkninger av ytre påvirkninger er det derfor nødvendig å foreta tilleggsundersøkelser som innebærer dyreforsøk i form av prøvetaking for kjemisk analyse. Obduksjon av fallvilt/prøvetaking etter jakt vil i noen grad kunne erstatte slike forsøk. En potensiell fordel ved bruk av biomarkører er at dyreforsøk kan utføres episodisk heller enn kontinuerlig. Dette kan medføre reduksjon i antall individer som utsettes for forsøk. Kombinasjoner av flere biomarkører vil potensielt kunne erstatte forsøk med dyr. Et eksempel på en biomarkør som har vært i bruk er utviklingen av imposex (penis hos hunnsnegl) hos purpurnegl som respons til belastning for TBT (tributyltinn). Graden av penisutvikling korrelerer med TBT-eksponering (Goksøyr, 1997). Imposex hos purpurnegl kan derfor benyttes som indikator på marin eksponering av TBT, og kan trolig erstatte prøvetakinger for TBT-analyse fra høyerestående dyr.

2.3 Relevante forvaltningsstrategier for kjemiske forurensninger:

På bakgrunn av kjemikaliers fysiske og/eller kjemiske egenskaper kan det forutsies mye om deres evne til å forårsake en bestemt effekt. Kjemiske strukturstudier kan derfor bidra til å redusere nødvendigheten av forsøk med dyr for å påvise biologiske effekter. En slik tilnærming kalles quantitative structure-activity relationship (QSAR). Et nærliggende problemområde er kriterier for å ekskludere bruk av kjemikalier. Persistent organic pollutants (POP) er en slik kategori av kjemikalier. Dette er stoffer som har lang nedbrytningstid, stort geografisk spredningspotensiale, akkumuleres i fettrikt vev og er giftige. Bruken av slike forbindelser er enten totalforbudt eller under strenge restriksjoner. Dette medfører at dyreforsøk omkring disse stoffene er unødvendige.

3. Alternativer innenfor medisinsk/industriell forskning

Biomedisinsk forskning bruker dyr for å forstå funksjonen til kroppen, prosesser for sykdom og helse, og for å utvikle nye vaksiner og behandlingsmetoder. I tillegg kommer andre produkter som lages for menneskelig bruk som må testes før salg. Disse omfatter kosmetikk, sjampo og andre produkter for personlig hygiene, mattilsetninger, sprøytemidler, industrielle kjemikalier, vaskemidler og mer. Testingen med tanke på produktsikkerhet kan grovt sett deles inn i to kategorier. Tester for akutt toksisitet evaluerer risikoen for korttid eksponering gjennom normal bruk, tilfeldig kontakt med øye og hud, eller tilfeldig inntak. Tester for kronisk toksisitet vurderer effekten av eksponering over lang tid for utvalgte forbindelser.

3.1 Bruk av mindre utviklede organismer.

Utsagnet "*Unity in diversity*" (National Research Council 1985) henspeiler på at mange morfologiske og fysiologiske trekk er bevart til tross for dyrenes utvikling og dermed felles for arter som står langt fra hverandre rent utviklingsmessig. Disse fellestrekkene kan utnyttes ved å velge modelldyr som har mindre "utviklet" nervesystem til den type forsøk som er aktuell. Et eksempel på dette prinsippet er den tidlige embryoutviklingen som følger samme forløp hos alle virveldyr. Arter som står såpass langt fra hverandre som fisk og menneske følger de samme embryonale utviklingsstadier. Et mer konkret eksempel er ferskvannspolyppen hydra som brukes til å teste kjemikalier for potensielle effekter på fosterutviklingen (Stephens 1989).

3.2 Bruk av *in-vitro* teknikker.

Teknikken *in-vitro* ble utviklet av Alan M. Goldberg på 1970 tallet. Han ønsket å studere den forsinkede effekten av en type sprøytemiddel som inneholdt organiske fosfater på nerver hos mennesker. Siden dyrestudier ikke kunne gi noen god forståelse om effekten av disse kjemikaliene utviklet han isteden metoder for å eksponere individuelle vevstyper som kunne dyrkes i kultur.

Videreutvikling av denne teknikken gjør det i dag mulig å dyrke humane celler og vev, samt å vedlikeholde organer og snitt av organer i næringsmedium. Dermed kan man studere effekter av kjemiske stoffer på humane celler i et glass på laboratoriet som et alternativ til dyreforsøk. Dette gir mulighet til å studere celler og vev under kontrollerte forhold uten påvirkning fra integrerte fysiologiske system slik at man kan følge variabler som dose, eksponering og eksponeringstid for stoffer. Man kan isteden etterlikne mer kompliserte system hvis ønskelig i oppfølgingsteknikker. Et annet positivt moment er at slike forsøk gjør det unødvendig å ekstrapolere fra dyremodeller til humane forhold. Et viktig spørsmål er imidlertid om det lar seg gjøre å simulere de komplekse systemene man finner i en organisme på en måte som er nok tilfredsstillende til at denne teknikken kan erstatte dyreforsøk totalt.

Bruk av *in-vitro* teknikker som alternativ til dyreforsøk begynner etterhvert å bli omfattende. Kanskje det beste eksempelet på utvikling av alternative teknikker er graviditetstester. Tidligere ble kvinners urin sprøytet inn i kaniner som ble avlivet og dissekert for å undersøke om eggstokkene var blodige. En slik test kunne bare påvise graviditet hvis svangerskapet var mer enn seks uker på vei og den var både tidkrevende og kostbar. I dag kan man kjøpe ferdige sett på apotek som utfører en tilsvarende test på noen få minutter. En annen

stor fordel er at de nye metodene kan påvise graviditet etter bare to eller tre måneder (Field 1996).

Et annet eksempel på *in-vitro* studier er *Limulus* aemoebocyte lysate (LAL) som brukes for å teste pyrogen (feber-induserende) effekt av forbindelser. I denne teknikken har blodprodukter fra hesteskokrabe erstattet bruk av kaniner. I testing av stoffer mot virus har bruk av celler og organ kulturer i stor grad erstattet bruk av infiserte mus eller andre virveldyr. CAM testen, også kalt hønseegg testen brukes som erstatning for kaniner for å teste stoffer for irriterende effekt på øye. Den nyutviklede *Ames-testen* (bruk av *Salmonella* bakterier) er et alternativ til å detektere forbindelser som induserer mutasjoner.

3.3 Bruk av ikke biologiske erstatnings alternativer.

Matematiske modeller og programmer kan brukes til å modellere farmasøytiske forbindelser til spesifikt bruk og til å forutsi potensielle toksiske effekter ("*in-silico*"). Utvikling og bruk av slike modeller og program har allerede revolusjonert oppdagelse og utvikling av medikamenter ved å eliminere behovet for å bruke dyr til den innledende testingen. Et eksempel på et slikt verktøy er "Quantitative structure-activity relationships" (QSAR) som kan brukes til å forutsi potensielt toksiske egenskaper hos nye forbindelser ut fra stoffenes molekylær struktur. I kampen mot AIDS har man også tatt i bruk datamodeller til å analysere enzymene hos viruset for å kunne forutsi hvilke kjemikalier som kan blokkere deres funksjon. Nyutviklede "Physiologically-based pharmacokinetic" (PBPK) modellering er et verktøy som kan brukes til å forutsi avsetning av et stoff og dets mellomprodukter ved å integrere fysiologiske parametere som er spesifikk for en bestemt art.

3.4 Humane studier

Humane kliniske studier og epidemiologiske studier (opptreden og fordeling av sykdommer og ulike populasjoner av mennesker) kan avsløre mye om prosesser innen helse og sykdom og har tradisjon fra gammelt av. Men det er også kommet nye alternative teknikker på dette området. Til eksempel kan effekter på humane celler studeres med *in-vitro* teknikker på celler som stammer fra *post-mortem* vev og placenta. En annen mulighet innen humane studier ble åpnet for i Tokyo 1975 ved et tillegg til Helsinki erklæringen fra 1964. Tillegget åpnet for at frivillige personer som er informert om spesifikke prosedyrer og den medfølgende risikoen kan brukes i forsøk.

Et eksempel til ettertanke er legemidlet thalidomide som forårsaket et stort antall fødselsdefekter hos barn på 1960 tallet. Medisinen ble lansert som et effektivt sedativ mot

blant annet morgenkvalme under tidlig svangerskap. Etter forsøk på gnagere ble medisinen frigitt til bruk på midten av femtitallet, men uten å undersøke mulig negativ effekt på fosterutvikling. Etter en oppblomstring av fødselsdefekter hos barn ble stoffet tatt av markedet i 1961 og utsatt for omfattende testing. Studier med mus, marsvin og rotter ga ingen avklaring, men hos kanin resulterte eksponeringen i færre unger og defekter. Den endelige konklusjonen fikk man fra studier på rhesus- og marmosett-aper som resulterte i fødselsdeformiteter identisk med de sett hos mennesker.

Spørsmålet om man skal ha protokoller som går direkte fra *in-vitro* testing til human utprøving, eller om man må gå via *in vivo* forsøk, er en debatt som pågår internasjonalt (Koëter 1995). Motstandere av dyreforsøk vil bruke eksempelet ovenfor til å argumentere for at de fysiologiske og biokjemiske prosessene er så forskjellige, mellom mennesker og modelldyr, at resultatet av dyreforsøkene er så å si verdiløse. Tilhengere av dyreforsøk mener derimot at dagens nivå av dyreforsøk bør opprettholdes for å forsikre at slike tragedier ikke skal skje igjen.

Bedre statistisk design i dyreforsøk representerer en form for reduksjonsalternativ. Ved hjelp av avanserte statistikkprogrammer kan forskerne få mer ut av dataene fra hvert dyr som brukes slik at antall dyr som trengs per forsøk blir redusert. Et annet reduksjonsalternativ er at flere forskningsgrupper ved en institusjon benytter samme forsøksdyr til ulike undersøkelser når dette lar seg gjøre. Bedre samarbeid og koordinering vil kunne redusere behovet for forskningsdyr i fremtiden.

Et konkret eksempel på bruk av reduksjonsalternativ finner man i de nye reglene om kjemikalier i EU. Direktivet innfører krav til testing av kjemikalier i EU som er regulert ut fra hvor mye et bestemt kjemikalium omsettes. Dette betyr at stoffer som omsettes i små kvanta ikke trenger å testes like omfattende som kjemikalier omsatt i store kvanta. Dette reduserer behovet for dyreforsøk og gir også en økonomisk innsparing (New Chemicals Policy 2002).

"Refinement" henspiller på enhver prosedyre som kan modifiseres slik at smerte og ubehag hos dyret reduseres mest mulig og øke dets trivsel. Eksempel på slike tiltak kan være så enkle ting som å gjøre bomiljøet i laboratoriet mer trivelig ved å gi rotter tilgang på toalettpapir og plastrør. Ny bildeteknologi (ultralyd, NMR) tilbyr muligheter for å undersøke dyr som er med i forsøk uten å foreta inngrep og på den måten spare dyr for smertefulle inngrep og avlivning. Disse teknikkene gir mulighet for å observere prosesser i interne organer eller begivenheter på cellenivå hos hele dyr. Ikke minst er det viktig at den mest humane måten for avliving benyttes hvis dyrene må avlives når et eksperiment skal avsluttes.

4. Bruk av forsøksdyr i undervisning

Den norsk dyrevernloven §20 (20 desember 1974) begrenser bruk av forsøksdyr til det som ansees som et nødvendig ledd i yrkesutdanningen. I den europeiske konvensjon om forsøksdyr (artikkel 25, 18 mars 1986) er bruk av dyr i undervisning tillatt for ferdighetstrening eller for videreutdanning innenfor akademiske yrker og andre fag, og skal begrenses til det absolutt nødvendige, om formålet ikke kan oppnås like effektivt med alternative hjelpemidler. I Norge benyttes dyr ved alle universiteter, noen høyskoler, samt for disseksjons formål ved en rekke videregående skoler. Veterinærmedisin, medisin, biologi, fysiologi, biokjemi, farmasi og psykologi er eksempler på studier som inneholder forsøk med dyr, eller organer fra nylig drepte dyr (Martinsen 1995). Etter loven skulle forsøksdyr erstattes helt fra videregående skoler. Ved universiteter og veterinærutdanning må bruk av dyr begrenses til forsøk som er nødvendige, men med bruk av færrest mulig dyr. Det er forbudt å bruke dyr i undervisning med det eneste formål å gjøre den interessant (Martinsen 1995). Bruk av dyr i forsøk er begrenset til de tilfeller hvor bruken har et vitenskapelig formål. Utenfor faller forsøk som har til formål å få bekreftet tidligere anerkjent viten som ledd i utdanning/opplæring. Annen bruk av dyr som inngår som ledd i ren oppøving av ferdigheter i eksempelvis kirurgi og klinisk veterinærmedisin, faller også utenfor (Krag 1998).

4.1 Ulike alternative til dyreforsøk:

- videofilm, interaktive video, lysbilderserier, lydbøker...
- interaktive dataprogrammer
- livstro 3D modeller (av plast, gummi, silikon etc.), evt koblet til datamaskin
- kadaver (selvdøde dyr eller dyr som er avlivet av dyrevernmessige/veterinære grunner)
- bruk av medstudenter/pasienter (utføre harmløse forsøk på seg selv, eller være med til behandling av dyr i klinikken)

4.2 Reaksjoner og fordømmer til bruk av alternativer

Studenter finner det ofte følelsesmessig vanskelig å måtte avlive eller bruke nylig drepte dyr i forbindelse med dyreforsøk (Crary 2002, NOAH). En del studenter synes dyreforsøk er unødvendige og noen av de ville helst vært dem foruten. På den andre siden er mange lærere skeptiske til bruk av alternativer. I følge Dyrebeskyttelsen Oslo & Omegn (DBO), er vanlige argumenter mot bruk av alternativer; i) studentene må lære å håndtere i dyrene, ii) alternativene er kjedelige, iii) ikke pedagogiske, iv) for dyre v) dyreforsøkene er en inngrodd tradisjon og vi) dyreforsøk er viktig for forskningen. Dessuten er vaner vanskelig å skifte, og

lærerne tenker nok også på arbeidet som kreves fra dem for å lære seg å bruke nytt utstyr og programvare.

4.3 Pedagogiske aspekter ved bruk av alternativer:

- studentene får utlevert ferdige datasett; lettere å simulere problemer ved forsøket
- innkjøpt utstyr kan brukes flere ganger og etter behov
- bruk av medstudenter i forsøk; læring av forsøksoppsett og hvordan eksperimentet oppleves av pasienten.

Fra forskerhold blir det ofte sagt at man mister pedagogisk verdi dersom man bruker alternativer. Men i følge en undersøkelse i USA hvor to grupper studenter var sammenlignet, hadde studenter som brukte alternativer bedre eller like gode resultater som studenter som hadde brukt forsøksdyr (The Human Society of United States HSUS 2002). Noen eksempler på alternativer er: i) *biovideograph*: kan kobles til en videomaskin og skjerm, hvor studentene ser på et eksperiment. Resultater kan være skrevet ut, analysert og tolket som om studentene hadde gjort forsøket selv. ii) *Resusci-dog*: er en plastikkdukke med en mikroprosessor hvor man kan simulere pulsen hos femoralarterier, i tillegg til at man kan bruke den til å øve hjertemassasje. iii) *Virtual reality*: er et eksempel på hvordan dataprogrammer kan erstatte forsøk på dyr. Slik programvare kan for eksempel brukes til å generere bilder fra innsiden av kroppen ved hjelp av et laparoskop (et lite videokamera brukt til undersøkelse av buk organer) (Monamy, 2000).

4.4 Økonomiske aspekter ved bruk av alternativer:

Innkjøp av utstyr (computer, videoutstyr, dataprogrammer, plastmodeller etc.) er ofte en stor investering. Men slikt utstyr finnes allerede på mange undervisningssteder, og kan dessuten brukes gjentatte ganger. På lang sikt blir det derfor billigere å bruke alternativer. Flere dyrevernorganisasjoner i USA låner ut gratis videomateriale av disseksjon (Kreger, 2000). Tilbudet på relevant programvare på Internett er også stort. I tillegg kan man bruke selvdøde dyr som kan fåes billig fra bønder eller dyreklinikker. Disse dyrene må likevel sjekkes først av en dyrlege som kan bekrefte at de ikke inneholder helsefarlige stoffer!

4.5 Når det er umulig å erstatte dyreforsøk

For å lære om nye behandlingsmetoder og for å trene på kirurgi/klinisk veterinærmedisin, må kirurgene øve på dyr, både på selve teknikken, men også på eventuelle komplikasjoner, før de

begynner på pasientene (Brønstad 2001, Bøchman 1995). Likevel kan man bruke kadavre som treningsobjekter før man går over til levende dyr.

5. Status og framtidsutsikter

Selv om forskere flest har stor tro på utviklingen av alternativer til dyreforsøk innen biologisk forskning, medisinsk forskning og til undervisning formål, stiller de fleste seg tvilende til at det vil finnes fullgode alternativer til alle typer av forskning i den nærmeste framtid. Dette er særlig tilfelle for den forvaltningsretta biologiske forskningen og mye av den biologiske og biomedisinsk grunnforskningen fordi man enda ikke forstår kompleksiteten av kroppen godt nok til å designe egnede alternativ uten dyr.

Bruk av dyr innenfor biologisk forskning kan tenkes å kunne erstattes av fysiske modeller innen en del av den prinsipielle fysiologiske forskningen, og praktisk opplæring i konstruksjon av slike modeller kan tenkes å bidra til reduksjon av antall dyreforsøk. Dyreforsøk for å studere prinsipielle etologiske og økologiske aspekter kan tenkes å i noen grad kunne erstattes av matematiske modelleringer. Artsesifikke biologiske studier kan i de fleste tilfeller vanskelig tenkes å kunne erstattes av ikke-biologiske alternativer, *in-vitro* teknikker eller modelleringer. De forskjellige formene for merking/registrering innen forvaltningen kan trolig forbedres. Økt forståelse for effekten(e) av ytre merking på sosial status/predasjon/foragering vil være avgjørende for en slik forbedring. Forvaltningen har i liten utstrekning benyttet biomarkører i miljøovervåkingen. Ved utvikling av mere effektive biomarkører og ved å kombinere bruk av flere slike markører vil en kunne redusere nødvendigheten av forsøk med dyr innen forvaltningen. Ved økt fremtidig forståelse for sammenhenger mellom stoffers struktur og deres biologiske effekt vil stoffers toksisitet bli mere forutsigelige. Dette vil redusere nødvendigheten av uttesting av stoffer på dyr. Også fremtidig forbud mot bruk av enkelte forbindelser vil kunne redusere det totale antall dyreforsøk innen forvaltningen.

Innenfor medisinsk forskning er et av problemene innen risikovurdering av forbindelser at det ikke finnes internasjonal konsensus omkring hva som er tilstrekkelig informasjon, og om det er nødvendig at denne informasjonen hovedsakelig skal komme fra dyre studier. Hovedproblemet er nok at toksikologer og forvaltere ikke stoler på resultater fra alternative tester. Dette har reist behovet for program til godkjenning. På tross av store anstrengelser er det bare få alternative metoder som er blitt internasjonalt akseptert (se Fentem

et al. 1998 og Spielmann et al. 1998), og i dag bidrar dyreforsøk fremdeles mest til karakterisering av giftighet (Koëter 1995). Medlemslandene i OECD foreslo i 1990 å få i gang en aktivitet som fokuserer på internasjonal harmonisering av kriterier for verifisering av alternative tester (Frazier 1990). Resultatet ble en OECD konferanse i 1996 som endte i publisering av en rapport om harmonisering av verifisering og godkjenning av kriterier for alternative toksikologiske metoder (OECD 1996). Fruktene av dette arbeidet og andre slike konferanser kan man nå se i en ny test metode for hudirritasjon som involverer syntetisk hud. Kittet selges kommersielt under navnet Corrositex og er nylig akseptert som alternativ til dyreforsøk og er den første verifiserte metoden av sitt slag. Denne metoden vil på sikt erstatte den gamle metoden hvor man må bruke tre dyr for å teste et kjemikalium. Hvis man tar i betraktning at det introduseres over 2000 nye kjemikalier hvert år betyr dette en betydelig besparelse i antall dyr brukt til forskning hvert år (se Femtem et al. 1998). I produkt testing innen medisinsk forskning har men et spesifikt mål i sikte og det er derfor lettere definert. I ren forskning søkes det etter generell kunnskap i motsetning til spesifikke svar slik at man ikke så lett kan definere endemål og dette vanskeliggjør utviklingen av alternative protokoller (Fild 1996). Men tar man de tre R-ene (replacement, reduction, refinement) i betraktning må man nok si at alternativer er mulig. Regelverkene i seg selv legger antageligvis en brems på utviklingen av alternativer på alle de tre presenterte feltene. Til eksempel må ethvert nytt legemiddel testes på minst to ulike arter av pattedyr. Disse er som regel rotte og et stort pattedyr som hund (House of Lords 2002).

Likedan kan man heller ikke erstatte forsøk med dyr på alle trinn og deler av undervisningen. I for eksempel yrkesrettede utdanninger som klinisk veterinær og kirurg er det en nødvendighet å trene på dyr, men man kan likevel i lys av de tre R'ene redusere antall dyr og sørge for optimal pedagogisk effekt på de dyrene man bruker i forsøket, slik at man slipper å utsette flere dyr for unødig stress etc. Innenfor undervisningskretser er det dessuten en viss skepsis til de alternative metodenes verdi og her bør nok lærekreftene fornye sin kunnskap.

Sett under ett eksisterer det gode alternativer til dyreforsøk, spesielt innenfor en del medisinsk forskning og innenfor undervisningssektoren. Vi tror også at alternative metoder vil få større gjennomslagskraft og bli mer akseptert som vitenskapelige metode etterhvert som kunnskapen og forbedringen av metodikken øker. Men vi mener at på flere områder spesielt innenfor biologisk forskning, men også innenfor noen områder i medisin vil det nok fortsatt være behov for å drive med forsøk på dyr.

6. Referanser:

- Brønstad, A. (2000) Vivarium, Universitet i Bergen <http://www.uib.no/vivarium/10/> [besøkt 11 november 02]
- Bøchman, P (1995) <http://www.stud.ifi.uio.no/~bjoernen/arkivet/HB-3-95/dyr.html> [besøkt 11 november 02]
- Crary, D. (2002) Student resistance to animal dissections on the rise: They favor computer simulations over real thing http://www.freep.com/news/nw/dissec2_20021002.htm [besøkt 11 november 02]
- Debec A., Mokdad, R., Wegnez, M. (1985): Metallothioneins and resistance to cadmium poisoning in *Drosophila* cells. Biochem. Biophys. Res. Comm. 127: 143-152.
- Dyrebeskyttelsen Oslo & Omegn (DBO) <http://www.dbo.no/forskningdyreforsok.html> [besøkt 11 november 02]
- Femtem J.H., Archar G.E.B., Balls :, Botham P.A., Curren R.D., Earl L.K., Esdaile D.J., Holzhütter H.G. and Liebesch M. (1998) The ECVAM international validation study on in vitro tests for skin corrosivity. 2. Results and evaluation by Management Team. Toxicology in Vitro 12, 483-524
- Fild M. (1996) Changing the Face of Research. September 16. John Hopkins University Gazette
- Frazier J. F. (1990) Scientific Criteria for Validation of In Vitro Toxicity Tests. Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) Environment Monograph No. 36. OECD, Paris
- Føllesdal, A. (2000). Dyreetikk, Fagbokforlaget AS, Bergen.
- Goksøyr, A. (1997): Har vi tilfredsstillende metoder for å overvåke biologiske effekter av forurensning? Vann, 32: 37-46.
- Hakkinen, P.J., 2000 Kapittel 18, Toxicology testing methods and laboratories. In: Wexler, P., Hakkinen, P.J., Kennedy, G.L. Jr, Stoss, F.W. (Eds.), Information Resources in Toxicology, Third ed. Academic Press, San Diego, pp. 525-533
- House of Lords (2002) United Kingdom Parliament; Animal experiments are necessary but government and industry should do more to develop non-animal alternatives. Immediate Wednesday 24 JULY http://www.parliament.uk/parliamentary_committees/lords_press_notices/lordsanimalsspcttee_pn24070_2.cfm [besøkt 11 november 02]
- HSUS (2002) - Comparative Studies of Dissection and Other Animal Uses <http://www.hsus.org/ace/13329> [besøkt 11 november 02]
- Krag, A. (1998) – Humane undervisningsmetoder og hvorfor fagmiljøene fomler. dyrenes Forsvarer 3/98 http://www.dyrebeskyttelsen.no/artikler/983_6.htm [besøkt 11 november 02]
- Kreger, M. (2000) Alternative Methods Databases: Internet Resources That Are More Than Links to Other Sites. <http://www.nal.usda.gov/awic/newsletters/v10n3/10n3kreg.htm> [besøkt 11 november 02]
- Koëter H. B. W M (1995) Validation: A Highly Charged Concept Toxic. In Vitro 9, s 815-856
- Landbruksdepartementet (1999) Forskrift om forsøk med dyr
- Martinsen, S. (1995) <http://www.stud.ifi.uio.no/~bjoernen/arkivet/HB-2-95/dyref.html> [besøkt 11 november 02]
- Medway, lord (1980) *Panel of enquiry into Shooting and Angling*. Horsham, Sussex: RSPCA
- Merking av vilt: Uttalelse fra landbruksdepartementets etikkutvalg (1994)
- Monamy, V. (2000) Animal experimentation: A guide to the issues. Cambridge University Press. 110 pp.
- New Chemicals Policy (2002) European Commissions`s White Paper "Strategy for a further EU Chemicals policy: ". Basel 3-7 June. Chem. Com. <http://www.chemcon.net/basel/speakers/donkers.pdf> [besøkt 11 november 02]

NLN (1989) Publication No 24, Nordiska Läkemedelsnämnden, Uppsala

NOAH - <http://www.noahonline.org/dfarkiv.htm> [besøkt 11 november 02]

OECD (1996) Final Report of the OECD Workshop on Harmonization of Validation and Acceptance Criteria for Alternative Toxicological Test Methods. PP. 62 OECD, paris

Rowan, Andrew (1984) Of Mice, Models and Men. Albany: State University of New York Press

Rupke, N. A. (1987). Vivisection in historical perspective. London, Routledge. 373pp.

Seymour, R. S. (2000). Model analogues in the study of cephalic circulation. *Comp. Biochem. Physiol. A* 125: 517-524.

SFT-veiledning 1756/2000

Spielmann H., Bals M., Dupuis J., Pape W.J.W., Pechovitch G., de Silva O., Holzhütter H-G., Clothier R., Desolle P., Gerberick F., Liebsch M., Lovell W.W., Maurer T., Pfannenbecker U., Potthast J.M., Casato M., Sladowski D., Steiling W. and Brantom P. (1998) The international EU/COLIPA in vivo phototoxicity validation study: results of Phase II (blind trial). Part 1: the 3T3 NRU phototoxicity test. *Toxicology in Vitro* 12, 305-327.

Stockholm convention on persistent organic pollutants (2001).

Welle, Weiert (1992) "smerteperspsjon", i: K. Døving og E. Reimers (red.) Fiskens fysiologi. 140 - 143. Bergen: John Grieg forlag.

7. APPENDIX:

Fund for Replacement of Animals in Medical Experiments (FRAME)
<http://www.frame.org.uk/Alternat.htm> [besøkt 11 november 02]

Humane society of the United States (HUS) <http://www.hsus.org/ace/11388> [besøkt 11 november 02]

NORINA database (<http://www.oslovet.veths.no/NORINA>) tilbyr audiovisuell utstyr samt andre alternativer til dyreforsøk [besøkt 11 november 02]