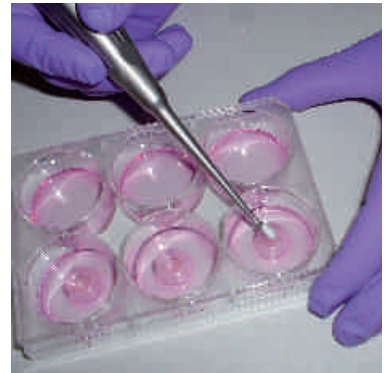


| 20 Jahre ZEBET |



Impressum

20 Jahre ZEBET

Redaktion und Herausgeber: BfR-Pressestelle

Fotos: BfR

Auflage: 3.000

Satz und Druck: Werbedruck Schreckhase

Der Druck erfolgte auf chlorfrei gebleichtem Papier

Imprint

20 Years ZEBET

Editor and Publisher: BfR Public Relations Office

Photos: BfR

Translation: Aileen Sharpe

Distribution: 3,000 copies

Typesetting and Printing: Werbedruck Schreckhase

This report is printed on chlorine-free bleached paper

Vorwort

Liebe Leserinnen und Leser,

vor 20 Jahren wurde die Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET) gegründet. Herr Prof. Dr. Horst Spielmann, der die ZEBET seit ihrer Gründung bis zum Jahr 2007 geleitet hat, und sein wissenschaftliches Team haben sich national und international für den Schutz der Versuchstiere eingesetzt. Dabei wurde die ZEBET zu einem weltweit geachteten Zentrum für Forschung, Entwicklung und Validierung von Alternativmethoden entwickelt und ausgebaut.

Wir nehmen dieses Jubiläum zum Anlass, Ihnen in der vorliegenden Broschüre die vielfältige Arbeit der ZEBET vorzustellen. Sie reicht von der aktiven Forschung und Forschungsförderung über die Expertentätigkeit in nationalen und internationalen Gremien bis hin zu Öffentlichkeitsarbeit und Politikberatung. ZEBET-Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler haben in Kooperation mit Kolleginnen und Kollegen im In- und Aus-



Prof. Dr. Dr. Andreas Hensel

land zum ersten Mal zeigen können, dass stark belastende Tierversuche, die zum Nachweis der Sicherheit von Stoffen und Produkten weltweit vorgeschrieben sind, durch tierversuchsfreie Zellkulturmethoden ersetzt werden können. Deshalb gilt die ZEBET, nach ihrer Gründung vor 20 Jahren als weltweit erste staatliche Einrichtung zum Schutz der Versuchstiere heute international als ein nachahmenswertes Erfolgsmodell.

Gegründet im damaligen Bundesgesundheitsamt, ist die ZEBET seit 2002 integraler Bestandteil des Bundesinstituts für Risikobewertung. An dieser Stelle bedanke ich mich bei den ZEBET-Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, der ZEBET-Kommission, in der alle Interessengruppen vertreten sind, und ganz besonders bei Herrn Prof. Dr. Spielmann für seinen langjährigen erfolgreichen Einsatz.



Prof. Dr. Dr. Andreas Hensel

Preface

Dear Readers,

The National Centre for Documentation and Evaluation of Alternatives to Animal Experiments (ZEBET) was founded 20 years ago. Professor Dr. Horst Spielmann, who was in charge of ZEBET from its foundation up to 2007, and his scientific team have shown a dedicated commitment to promoting the welfare of laboratory animals on the national and international levels. During this time ZEBET has been developed and extended into a Centre enjoying global esteem for research into as well as the development and validation of alternative methods.

ZEBET's 20th anniversary is the occasion for us to present its varied activities to you in this brochure. They range from active research and support for research over expert activities in national and international bodies down to PR and policy advice. In co-operation with colleagues from inside and outside Germany, ZEBET scientists suc-

ceeded in demonstrating for the first time that highly stressful animal experiments, which are prescribed around the world for determining the safety of substances and products, can be replaced by non-animal cell culture methods. That's why ZEBET, since its foundation 20 years ago as the first state institution for the welfare of laboratory animals, is seen today internationally as a successful, exemplary model that is well worth imitating.

Founded in the then Federal Health Office (BGA) ZEBET has been an integral part of the Federal Institute for Risk Assessment since 2002. I would like to take this occasion to thank the ZEBET staff members, the ZEBET Advisory Committee on which all stakeholders are represented and in particular, Professor Dr. Spielmann for his successful contribution spanning so many years.



Professor Dr. Dr. Andreas Hensel



Inhalt

Vorwort	3
20 Jahre ZEBET – 20 Jahre Alternativen auf der Spur	6
Datenbank und Informationsdienst	10
Beratung von Behörden, Ministerien und Wissenschaftlern	14
Entwicklung von Alternativmethoden	18
Förderung von 3R-Methoden	24
Koordination von Validierungsstudien	32
Internationale Symposien, Seminare und Workshops	36
Das BfR im Überblick	42
Anhang	44

Content

<i>Preface</i>	3
<i>20 years ZEBET – Searching for alternatives for 20 years</i>	6
<i>Database and information service</i>	10
<i>Advisory services for public authorities, ministries and scientists</i>	14
<i>Development of alternative methods</i>	18
<i>Promotion of 3R methods</i>	24
<i>Coordination of validation studies</i>	32
<i>International symposia, seminars and workshops</i>	36
<i>The Federal Institute for Risk Assessment at a glance</i>	42
<i>Annex</i>	44

20 Jahre ZEBET – 20 Jahre Alternativen auf der Spur



Tierversuche werden durchgeführt, um die Unbedenklichkeit von Chemikalien, Arzneimitteln, Kosmetika, Pflanzenschutz- und Lebensmitteln sicherzustellen. Das Tierschutzgesetz schreibt jedoch vor, dass Tierversuche nur dann zulässig sind, wenn sie unerlässlich und ethisch vertretbar sind. Sie dürfen nur durchgeführt werden, wenn „der verfolgte Zweck nicht durch andere Methoden oder Verfahren erreicht werden kann“ (Artikel 7.2). Alternativmethoden zu Tierversuchen sind Verfahren, die Tierversuche vollständig ersetzen, die Zahl der Versuchstiere reduzieren oder das Leid der Versuchstiere

3R-Prinzip von Russell und Burch zur Definition von Alternativmethoden

(The Principles of Humane Experimental Technique, 1959)

Refine, Reduce, Replace

REFINE

VERBESSERUNG

Verminderung des Leidens der Tiere im Experiment

REDUCE

VERMINDERUNG

Gleiche Qualität der Aussage mit geringerer Tierzahl

REPLACE

ERSATZ

Vollständiger Ersatz eines Versuches

20 years ZEBET – Searching for alternatives for 20 years

Animal experiments are conducted to ensure that chemicals, drugs, cosmetics, pesticides and foods are safe. The German Animal Welfare Act does, however, stipulate that animal experiments are only permitted when they are essential and ethically defensible. They may only be conducted when the “purpose cannot be achieved with other methods or procedures”. Alternatives to animal experiments are methods that can completely replace animal experiments, reduce the number of laboratory animals and refine their suffering. This definition corresponds to the 3R principle developed by the British scientists, William Russell and Rex Burch for the first time in 1959.

In Germany animal welfare has been anchored in the German Basic Law since 2002. Article 20a states: “Mindful also of its responsibility towards future generations, the state shall protect the natural foundations of life and animals...” Furthermore, since 1986 in accordance with EU Regulation 86/609 the Member States have been required to promote the development and validation of alternative methods.

3R principle by Russell and Burch to define alternative methods

(The Principles of Humane Experimental Technique, 1959)

Refine, Reduce, Replace

REFINE

Reduce the suffering of animals in experiments

REDUCE

Same standard of findings with lower number of laboratory animals

REPLACE

Complete substitution of an animal experiment



mindern
können.
Diese
Defini-
tion ent-
spricht dem

1959 zum ersten Mal

von den britischen Wissen-

schaftlern William Russell und Rex Burch formu-
lierten 3R-Prinzip.

In Deutschland ist der Tierschutz seit 2002 im Grundgesetz verankert, und in Artikel 20a heißt es: „Der Staat schützt auch in Verantwortung für die künftigen Generationen die natürlichen Lebensgrundlagen und die Tiere“. Außerdem sind die Mitgliedsstaaten der Europäischen Union bereits seit 1986 nach der EU-Richtlinie 86/609 zum Schutz von Versuchstieren dazu verpflichtet, die Entwicklung und Validierung von Alternativmethoden zu fördern.

Im Sinne der europäischen und deutschen Gesetzgebung rief die Bundesregierung 1989 die Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch, kurz ZEBET, ins Leben. Die ZEBET sorgt dafür, dass die Versuchstiere in Deutschland entsprechend der gesetzlichen Vorgaben geschützt werden, fördert die Entwicklung von versuchstier-

freien Alternativmethoden und trägt dazu bei, dass diese – wann immer es möglich ist – den Tierversuch ersetzen.

Die Aufgaben der ZEBET im Überblick

Aufbau einer Datenbank und eines Informationsdienstes über Alternativmethoden

Die ZEBET ist für die Dokumentation und Bewertung von Alternativmethoden zum Tierversuch verantwortlich und hat hierfür die Datenbank AnimAlt-ZEBET aufgebaut. AnimAlt-ZEBET hat sich mittlerweile als ein wichtiges Suchinstrument in Sachen Alternativmethoden etabliert – sowohl für Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie Behörden als auch für interessierte Laien im In- und Ausland. Im Internet ist die Datenbank über DIMDI in englischer Sprache kostenfrei zugänglich: <http://www.bfr.bund.de/cd/448>

Beratung von Expertengremien

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der ZEBET beantworten Anfragen von Behörden und aus den Bereichen Wissenschaft, Tierschutz und Industrie ebenso wie von interessierten Bürgerinnen und Bürgern rund um das Thema Alternativen zum Tierversuch – auf nationaler und internationaler Ebene. Im Zuge der

In line with European and German legislation the German Government established the National Centre for Documentation and Evaluation of Alternatives to Animal Experiments (ZEBET) in 1989. ZEBET ensures that laboratory animals enjoy protection in Germany in accordance with the statutory requirements. It also promotes the development of alternative methods requiring no laboratory animals and contributes to animal experiments being replaced by these alternatives whenever possible.

An overview of ZEBET's tasks

Setting up of a database and an information service on alternative methods

ZEBET is responsible for the documentation and evaluation of alternatives to animal experiments. To this end, it has built up the AnimAlt-ZEBET database. AnimAlt-ZEBET has since become an important search tool for alternative methods – both for scientists, public authorities and interested lay persons inside and

outside Germany. On the Internet the English-language database can be accessed via DIMDI free of charge: <http://www.bfr.bund.de/cd/448>

Advising expert panels

ZEBET scientists respond to inquiries from public authorities, from scientific, animal welfare and industrial circles, and from interested individuals about all aspects of alternatives to animal experiments – on the national and international levels. In the course of the review of EU Directive 86/609, that regulates the handling of laboratory animals, ZEBET advised the competent ministry.

Support for research on alternative methods

The goal of ZEBET is to promote the development of alternatives to animal experiments; more particularly it looks for alternatives to animal experiments that are prescribed by law. To this end, ZEBET funds around 10 scientific projects every year on developing alter-

Revision der EU- Richtlinie 86/609, die den Umgang mit Versuchstieren regelt, steht die ZEBET dem zuständigen Ministerium beratend zur Seite.

Förderung der Forschung über Alternativmethoden

Das Ziel der ZEBET ist es, die Entwicklung von Tierversuchs-Ersatzmethoden zu fördern; insbesondere sollen Alternativen zu jenen Tierversuchen gefunden werden, die gesetzlich vorgeschrieben sind. Zu diesem Zweck fördert die ZEBET jährlich etwa zehn wissenschaftliche Projekte, die der Entwicklung von Alternativmethoden dienen. Für die Forschungsförderung stellt das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz der ZEBET jährlich ein Budget von derzeit rund 400.000 Euro zur Verfügung.

Entwicklung von Alternativmethoden nach dem 3R-Prinzip

Die ZEBET forscht auch in eigenen Laboratorien an der Entwicklung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch. Besonders in den Bereichen der Reizwirkungen an Haut und Augen und der Bestimmung der Embryotoxizität haben sich von der ZEBET entwickelte

Methoden international als besonders erfolgreich erwiesen. Verschiedene Verfahren sind von den europäischen Behörden und auf OECD-Ebene als Alternativmethoden anerkannt.

Koordinierung von Validierungsstudien

Zu den wichtigsten Aufgaben der ZEBET gehört die Validierung von toxikologischen Testverfahren, für die keine Versuchstiere benötigt werden. In einer Validierungsstudie prüfen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zum Beispiel, ob eine Alternativmethode einen Tierversuch tatsächlich ersetzen kann, also gleich gute oder sogar bessere Ergebnisse liefert, und ob sie in allen Laboratorien dieselben Ergebnisse liefert. Ziel der Validierung ist die Aufnahme von Alternativmethoden in die offiziellen internationalen Richtlinien für sicherheitstoxikologische Testverfahren. Die ZEBET arbeitet hierfür mit der EU und internationalen Institutionen, wie der OECD, zusammen.

Forum für Informationen über Alternativmethoden

Die ZEBET organisiert internationale wissenschaftliche Workshops zu wichtigen Themen im Bereich der Alternativ-Verfahren.

native methods. These funds amounting to around €400,000 are provided by the Federal Ministry of Food, Agriculture and Consumer Protection (BMELV).

Development of alternatives according to the 3R principle

ZEBET also conducts research in its own laboratories on the development of alternatives to animal experiments. This is funded by grants from the German Federal Ministry for Research and Technology (BMBF) and the European Commission. The methods developed by ZEBET in the field of skin and eye irritation and the determination of embryotoxicity have proven to be particularly successful on the international stage. Various methods have been recognized as alternatives by European bodies and on the OECD level.

Coordination of validation studies

One of ZEBET's most important tasks is the validation of non-animal toxicological test methods. In a valida-

tion study the scientists examine whether an alternative method really can replace an animal experiment, i.e. can it produce equally good or even better results and can it produce the same results in all laboratories? The goal of validation is to secure the acceptance of the alternative method into the official international guidelines for safety toxicology test methods. In this context ZEBET cooperates with international institutions, in particular with the EU and the OECD.

Forum for information on alternative methods

ZEBET organises international scientific workshops on important topics in the field of alternative methods.

Gesetzliche Grundlagen

Richtlinie 86/609/EWG vom 24. November 1986 zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere

Artikel 7 (2)

Ein Tierversuch darf nicht durchgeführt werden, wenn eine wissenschaftlich fundierte tierversuchsfreie Methode zur Verfügung steht, die in der Praxis erprobt ist.

Artikel 23 (1)

Die Kommission und die Mitgliedstaaten sollen die Entwicklung und Validierung alternativer Techniken fördern (...).

Deutsches Tierschutzgesetz

§7 (2)

Bei der Entscheidung, ob Tierversuche unerlässlich sind, ist insbesondere der jeweilige Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zugrunde zu legen und zu prüfen, ob der verfolgte Zweck nicht auch durch andere Methoden oder Verfahren erreicht werden kann.

Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland

Artikel 20a

Der Staat schützt auch in Verantwortung für die künftigen Generationen die natürlichen Lebensgrundlagen und die Tiere im Rahmen der verfassungsmäßigen Ordnung (...).



Statutory foundations

Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the protection on animals used for experimental and other scientific purposes

Article 7 (2)

An experiment shall not be performed if another scientifically satisfactory method of obtaining the result sought, not entailing the use of an animal, is reasonably and practicably available.

Article 23 (1)

The Commission and the Member States should encourage research into the development and validation of alternative techniques (...).

German Animal Welfare Act

§7 (2)

The decision whether experiments on animals are indispensable shall be based in particular on scientific findings available at the time and on checks whether the same purpose can be achieved by other methods or procedures.

Constitution of the Federal Republic of Germany

Article 20a

Mindful also of its responsibility towards future generations, the state shall protect the natural foundations of life and animals.... within the framework of the constitutional order (...).

Datenbank und Informationsdienst



Alle Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die einen Tierversuch planen und für diesen eine behördliche Genehmigung beantragen, müssen nach dem deutschen Tierschutzgesetz folgende Fragen klären:

- Gibt es Möglichkeiten, den geplanten Tierversuch vollständig durch Alternativmethoden zu ersetzen?
- Wird die Anzahl der eingesetzten Versuchstiere auf das unerläßliche Maß reduziert?
- Werden die Belastungen, denen die Tiere ausgesetzt sind, nach den gesetzlichen Vorgaben so gering wie nur möglich gehalten?

Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter von Landesbehörden, die die Tierversuchsanträge prüfen, müssen in der Lage sein zu beurteilen, ob diese Fragen dem derzeitigen Wissensstand entsprechend richtig beantwortet wurden. Doch woher bekommen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, Behördenmitarbeiterinnen und Behördenmitarbeiter die benötigten Informationen zu Alternativmethoden? Zweifellos bietet das Internet eine unendliche Fülle von Informationen, darunter auch viele Hinweise auf Alternativmethoden zu Tierversuchen. Diese Hinweise sind jedoch über

Database and information service

Every scientist planning an animal experiment who applies for approval from a public authority must answer the following questions pursuant to the German Animal Welfare Act:

- *Is it possible to completely replace the planned animal experiments with an alternative method?*
- *Is the number of laboratory animals used kept to the absolutely essential minimum?*
- *Is the stress to which the animals are exposed kept as low as possible in accordance with the statutory requirements?*

The staff in the Land authorities who examine the applications for animal experiments must evaluate whether these questions have been answered correctly according to the latest scientific knowledge available. But

whom do scientists and public authority staff consult for the information they need on alternatives? It is true that the Internet offers an infinite wealth of information including many references to alternatives to animal experiments. However, these references are scattered over innumerable sources and their validity is often not conclusive. It is rather difficult and time-consuming to extract the best information and to assess its relevance. Even after extensive Internet searches the searcher is still frequently unsure whether he/she has found the best and most up-to-date information.

To tackle this problem, ZEBET scientists are working on two projects aiming to considerably simplify the procurement of information on alternatives to animal experiments: the regular updating of the AnimAlt-ZEBET database and the development of semantic search technologies in the Go3R project.

zahllose Quellen mit oft nicht bekannter Verlässlichkeit verstreut, und es ist schwierig, die besten Informationen zu extrahieren und hinsichtlich ihrer Relevanz zu beurteilen. Selbst nach aufwändigen Internet-Recherchen sind die Suchenden häufig unsicher, ob sie die besten und aktuellsten Informationen gefunden haben.

Um dieser Problematik zu begegnen, arbeiten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der ZEBET an zwei Projekten, die die Informationsbeschaffung zum Thema Alternativmethoden zum Tierversuch wesentlich erleichtern: die fortlaufende Aktualisierung der Datenbank AnimAlt-ZEBET und die Entwicklung semantischer Suchtechnologien im Go3R-Projekt.



Die Datenbank AnimAlt-ZEBET

Unter der Internetadresse <http://www.bfr.bund.de/cd/448> hält die Datenbank AnimAlt-ZEBET hochwertige, wissenschaftlich anerkannte Alternativen zu gängigen Tierversuchen auf den Gebieten der Toxikologie und Pharmakologie sowie der Grundlagenforschung bereit. Die Dokumente der Datenbank sind auf die speziellen Bedürfnisse der Anwender zugeschnitten und bieten aktuelle und wissenschaftlich verlässliche Informationen in englischer Sprache. In AnimAlt-ZEBET werden

ausschließlich Alternativmethoden dokumentiert, die dem wissenschaftlichen 3R-Prinzip von Russel und Burch (1959) entsprechen. Anders als bei anderen Datenbanken im Internet können Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter von Genehmigungsbehörden in dieser Fachdatenbank mit geringem Aufwand recherchieren. Die Fachdatenbank AnimAlt-ZEBET wird seit 2000 kostenfrei im Internet angeboten und hat sich dank der hohen Qualität und Übersichtlichkeit als Ausgangspunkt für Recherchen nach geeigneten Alternativmethoden fest etabliert.

The AnimAlt-ZEBET database

On the Internet address <http://www.bfr.bund.de/cd/448> the AnimAlt-ZEBET database contains high quality, scientifically recognised alternatives to conventional animal experiments in the fields of toxicology, pharmacology and basic research. The documents in the database are tailored to the special needs of users and offer up-to-date, scientifically reliable information in English. Only those alternatives are documented in AnimAlt-ZEBET which correspond to the 3R principle of Russel and Burch (1959). Unlike other databases on the Internet, scientists and the staff of regulatory authorities can easily conduct searches in this specialist database. The free-of-charge AnimAlt-ZEBET specialist database went online in 2000. Thanks to its high quality and user-friendliness, it has established itself as the starting point for searches for alternative methods.

The Go3R search engine

In collaboration with scientists from the Technical University Dresden and the Dresdner Transinsight GmbH ZEBET scientists have developed – with the support of the Federal Research Ministry (BMBF) – the first knowledge-based search engine for alternative methods to animal experiments in the world. In April 2008 the beta version of the semantic search engine “Go3R” was posted online for the first time. It is available to Internet users free of charge on www.Go3R.org.

Die Go3R-Suchmaschine

Gemeinsam mit Wissenschaftlern der Technischen Universität Dresden und der Dresdner Transinsight GmbH entwickeln Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der ZEBET mit Förderung durch das Bundesforschungsministerium die weltweit erste wissensbasierte Suchmaschine für Alternativmethoden zu Tierversuchen. Im April 2008 ging die Beta-Version der semantischen Suchmaschine Go3R, die Internetnutzern kostenfrei zur Verfügung steht, unter www.Go3R.org erstmals online.



Das Besondere an Go3R: Auf ein bestimmtes Suchwort liefert die Suchmaschine Vorschläge, mit denen sich die Suche weiter eingrenzen lässt. Sucht eine Nutzerin oder ein Nutzer zum Beispiel nach Publikationen zur Thematik „Augenreizung“ (englisch: eye irritation), bietet Go3R folgende Ergebniskategorien an:

- „eye irritation“ ▷
- ↳ Substances, Preparations & Products
 - ⋮ Drugs
 - ⋮ Cosmetics
 - ↳ Animal Experiments
 - ↳ Diseases & Symptoms
 - ↳ Product Testing & Assessment
 - ↳ Toxicity Testing Strategy, 3Rs
 - ⋮ Mechanistic Test
 - ⋮ In Vitro Test Battery
 - ⋮ Integrated Testing Strategy
 - ⋮ Tiered Testing Strategy

Ein Nutzer entscheidet sich zum Beispiel für die Kategorie „Toxicity Testing Strategy, 3Rs“ und grenzt seine Recherche mit einem Klick auf die Unterkategorie „*In Vitro* Test Battery“ ein. Innerhalb einer großen Menge von Suchergebnissen ist es mit Go3R somit möglich, die Ergebnismenge mit ein paar Klicks auf die für den Suchenden relevanten Aspekte einzuschränken.

The special feature of Go3R: In response to a specific search term the search engine proposes a more advanced, specific search. If a user is searching for example for publications on eye irritation, then Go3R comes up with the following categories:

- „eye irritation“ ▷
- ↳ Substances, Preparations & Products
 - ⋮ Drugs
 - ⋮ Cosmetics
 - ↳ Animal Experiments
 - ↳ Diseases & Symptoms
 - ↳ Product Testing & Assessment
 - ↳ Toxicity Testing Strategy, 3Rs
 - ⋮ Mechanistic Test
 - ⋮ In Vitro Test Battery
 - ⋮ Integrated Testing Strategy
 - ⋮ Tiered Testing Strategy

The user selects, for example, the category “Toxicity Testing Strategy, 3Rs” and refines his search by clicking on the sub-category “In Vitro Test Battery”. Hence, when faced with a large volume of search results, it is possible with Go3R to reduce the volume of hits with just a few clicks to the the most relevant aspects for the searcher.

Unlike conventional search engines Go3R – a semantic search engine – is able to identify associations between the terms and creates a link to other important key words. The searcher can then continue his search in a targeted manner in these categories. Furthermore, the search engine also uses synonyms and natural language. For a successful search it is no longer necessary to enter the right keyword. If a searcher is looking for “eye irritation”, then the search engine automatically looks for “eye tolerance”. The search results using Go3R are, therefore, more comprehensive than the results obtained with conventional search engines.



Anders als gewöhnliche Suchmaschinen erkennt Go3R als semantische Suchmaschine die Zusammenhänge zwischen den Begriffen und stellt eine Beziehung mit anderen wichtigen Begriffskategorien her. In diesen Kategorien kann der Suchende dann gezielt weiter recherchieren. Zudem arbeitet die Suchmaschine auch mit synonymen Begriffen und natürlicher Sprache. Für eine erfolgreiche Suche ist es also nicht mehr notwendig, genau das richtige Stichwort einzugeben. Sucht der Nutzer nach „Augenreizung“, sucht die Suchmaschine automatisch auch nach „Augenverträglichkeit“. Die Suchergebnisse mit Go3R sind somit umfassender als die Ergebnisse konventioneller Suchmaschinen.

Auszug aus dem ForschungsReport 01/2009 des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz:

Ein „semantisches“ Gedankenspiel

Stellen Sie sich einmal vor, Sie wären am Wochenende zufällig von einem Journalisten in der Fußgängerzone angesprochen worden, der eine Umfrage zum Thema „beliebteste Politiker“ durchführt. Am Montag wollen Sie nun gerne den Artikel in der Zeitung lesen. Dummerweise haben Sie vergessen, sich den Namen des Journalisten und die Tageszeitung zu notieren, in welcher der Artikel erscheinen soll. Was tun? Sich alle Zeitungen des Tages besorgen und dann diesen meterhohen Stapel in mühseliger Kleinarbeit durchmustern? Eine nahezu unmögliche Aufgabe!

Stellen Sie sich nun vor, sie hätten eine ganze Schar von Mitarbeitern, die für Sie alle Tageszeitungen durchmustert und jeden einzelnen Artikel in Ordnern mit bestimmten Oberbegriffen abgelegt haben. In dem für Sie vorbereiteten Schrank (Go3R-Inhaltsverzeichnis) gäbe es dann zum Beispiel einen Ordner zum Thema „Persönlichkeiten der Gegenwart“, mit dem Unterordner „Politiker“. Nun wäre es leicht für Sie, den gesuchten Artikel zu identifizieren, denn der Umfang der in Frage kommenden Artikel wäre wesentlich geringer. Das ganze Wissen der Schar Ihrer vielen Mitarbeiter (Expertenwissen) würde sich in der Art und Weise spiegeln, wie die Artikel bestimmten Thematiken zugeordnet und in Ordnern abgelegt worden sind (Ontologie).



Excerpt from the Research Report 01/2009 of the Federal Ministry of Food, Agriculture and Consumer (BMELV):

A “semantic” game

Just imagine you were approached by a journalist whilst walking through a pedestrian precinct who was conducting a survey on the “most popular politicians”. On Monday you would like to read the article in the paper. Unfortunately, you forgot to make a note of the journalist’s name and the daily newspaper in which the article is to appear. What now? Buy all the daily newspapers and then work your way painstakingly through the huge pile? An almost impossible task!

Now imagine you had an entire staff at your disposal who had gone through all the dailies for you and filed each article in folders with specific headings. In the filing cabinet prepared for you (Go3R Table of contents) there would be a file on “Contemporary celebrities” with the sub-folder “Politicians”. It would now be easy for you to locate the article you are looking for as the number of potential articles would be far smaller. The wealth of knowledge of all your staff (expert knowledge) would be reflected in the way in which the articles had been classified under specific subjects and filed in folders (ontology).



Beratung von Behörden, Ministerien und Wissenschaftlern



In den vergangenen zwanzig Jahren hat sich bei der ZEBET ein beachtliches Expertenwissen zum Thema Alternativmethoden entwickelt. Ihr Wissen stellen die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter den Ansprechpartnerinnen und Ansprechpartnern aus Wissenschaft, Wirtschaft, Politik, Medien, Verbänden, Nichtregierungsorganisationen, der Verbraucherschaft, dem Tierschutz und anderen Interessentinnen und Interessenten auf verschiedene Weise zur Verfügung. Zum einen halten sie mit der Datenbank AnimAlt-ZEBET im Internet eine verlässliche Informationsquelle über Alternativmethoden bereit. Zum anderen können Forschungsinstitute, Behörden und Einzelpersonen direkte Anfragen zum Thema Alternativmethoden stellen und die ZEBET um Stellungnahmen bitten. Entsprechend dem 3R-Prinzip stehen bei der ZEBET auch hier die Ziele im Vordergrund, die Zahl der Versuchstiere auf ein unerlässliches Maß zu reduzieren, Leiden und Schmerzen zu minimieren und, wenn möglich, Tierversuche durch tierversuchsfreie Alternativmethoden zu ersetzen.

Advisory services for public authorities, ministries and scientists

Over the last 20 years ZEBET has developed comprehensive expert knowledge on alternative methods. ZEBET staff members share their knowledge with contact persons from the sciences, industry, political circles, the media, associations, non-governmental organisations, consumers, animal welfarists and other interested persons in various ways. Firstly, they maintain a reliable

source of information on alternative methods – the AnimAlt-ZEBET database. Secondly, research institutes, public authorities and individuals can submit direct inquiries about alternative methods and ask ZEBET for its opinion. In line with the 3R principle, ZEBET's main priority is also to reduce the number of laboratory animals to the absolutely necessary minimum, to refine (minimise) pain and suffering and, if possible, to replace animal experiments with alternative methods requiring no laboratory animals.



Beratung von Landesbehörden

Auf Anfrage der zuständigen Landesbehörden prüfen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bei der ZEBET in strittigen Fällen, ob ein beantragtes Tierversuchsvorhaben nach dem Tierschutzgesetz unerlässlich ist. Bei dieser Bewertung können sie auf Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in anderen Fachabteilungen des BfR zurückgreifen und Kolleginnen und Kollegen aus anderen Behörden vertraulich in die Begutachtung mit einbeziehen. Die Wissenschaftlerin-

Advising Land public authorities

At the request of the competent public authorities of the Laender, ZEBET scientists examine in disputed cases whether an animal experiment for which an application has been submitted is really indispensable pursuant to the Animal Welfare Act. For this assessment they can draw on the services of scientists in other BfR departments and also confidentially consult scientists from other institutions. The scientists likewise examine whether the experiment reflects the latest scientific knowledge, whether the test regimen is statistically reliable and, at the same time, the number of animals required is kept as low as possible. Here the principle applies "As little as possible, as much as necessary." As complicated statistical analyses are often needed for the calculations, specially trained biometricians do the required calculations. The advice provided by ZEBET helps not

nen und Wissenschaftler prüfen auch, ob der Versuch in Einklang mit den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen steht, ob die Versuchsplanung statistisch aussagefähig ist und gleichzeitig die Anzahl an benötigten Tieren möglichst gering gehalten wird. Hier gilt der Grundsatz „so wenig wie möglich, so viel wie nötig“. Da für die Berechnung der optimalen Versuchstierzahlen häufig komplizierte statistische Analysen erforderlich sind, führen speziell ausgebildete Biometriker entsprechende Berechnungen durch. Die Beratung durch die ZEBET unterstützt nicht nur die Behörde im Genehmigungsverfahren, sondern auch die Antragstellerinnen und Antragsteller bei der Versuchsplanung.

Beratung von Wissenschaftlern

Auch Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die in Forschungsinstituten, Universitäten oder Industrie neue Alternativmethoden entwickeln oder etablieren wollen, wenden sich häufig an die ZEBET. Aufgrund ihrer langjährigen Erfahrung bei der Entwicklung, Validierung und behördlichen Anerkennung von Alternativmethoden können ZEBET-Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler einschätzen, ob eine neue Alternativmethode geeignet erscheint, einen bisher international etablierten Tierversuch zu ersetzen und auf wel-

only the public authority in the approval procedure but also the applicant in the planning of its test.

Advising scientists

Scientists who develop or wish to establish new alternative methods in research institutes, universities or industry also frequently approach ZEBET. Because of their many years' experience in the development, validation and public authority recognition of alternative methods, ZEBET scientists can estimate whether a new alternative method is likely to be a suitable replacement for an internationally established animal experiment and how this goal can be achieved. Furthermore, ZEBET scientists also act as experts on the international level in conjunction with research support programmes for the development of alternative methods and the evaluation of applications for research prizes in the field of alternatives.

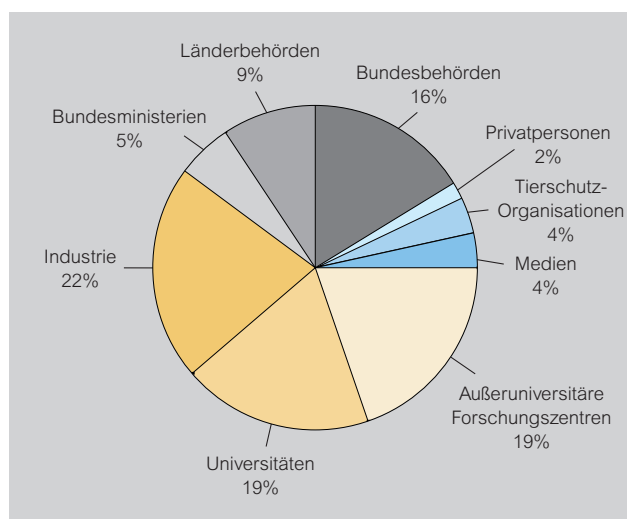


chem Wege dieses Ziel erreicht werden kann. Zudem sind ZEBET-Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler international als Gutachter in Forschungsförderprogrammen für die Entwicklung von Alternativmethoden und bei der Begutachtung von Forschungspreisen tätig.

Beratung von Ministerien und EU-Gremien

Für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz sowie für den Tierschutz ist in Deutschland das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) zuständig. Die ZEBET berät deshalb das Tier-

schutzreferat des Ministeriums bei allen Fragen des wissenschaftlichen Tierschutzes von Versuchstieren. So haben Expertinnen und Experten der ZEBET das Ministerium im Rahmen der Novellierung der EU-Richtlinie 86/609, die den Umgang mit Versuchstieren in der Europäischen Union neu regelt, kontinuierlich beraten.



Anfragen zu Alternativmethoden: im Jahr 2007 haben ZEBET-Mitarbeiter insgesamt 457 fachliche Stellungnahmen erarbeitet

Advising ministries and EU bodies

The Federal Ministry of Food, Agriculture and Consumer Protection (BMELV) is responsible for food, agriculture, consumer protection and animal welfare in Germany. ZEBET, therefore, advises the Ministry's Animal Welfare Division on all scientific questions of animal welfare in the context of laboratory animals. For instance, ZEBET experts continuously advised the Ministry in conjunction with the amendment of EU Directive 86/609 which regulates anew the handling of laboratory animals in the European Union.

Specialist knowledge for the media

The topic of animal experiments and the question on alternatives are of interest not only to experts but also to the public at large and, in particular animal welfare

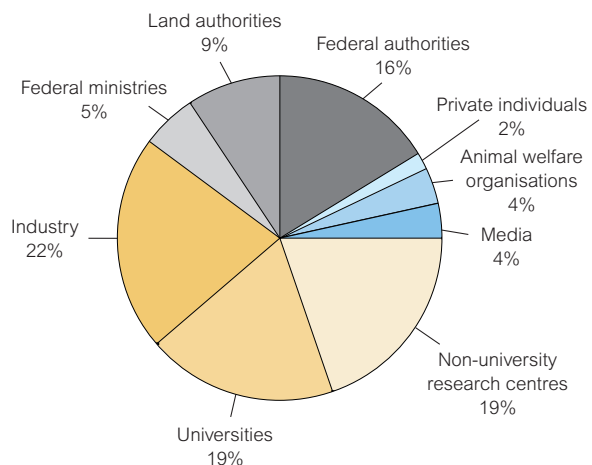
associations. As soon as animal experiments are discussed in public, like for instance the debate about the new EU Chemicals Directive REACH, the media take up the subject. A glance at publications in the German daily media shows that ZEBET scientists are very popular interview partners because of their comprehensive expert knowledge.

In 2007 ZEBET responded to a total of 457 inquiries from inside and outside Germany. Here, it should be stressed that inquiries about alternative methods from research institutes, universities and industry with around 60 percent and inquiries from federal and Land authorities and ministries with a total of 30 percent make up the main focus of its advisory activities.

Fachwissen für die Medien

Für das Thema Tierversuche und für die Frage nach Alternativen interessieren sich nicht nur Expertinnen und Experten, sondern auch die Öffentlichkeit und vor allem Tierschutzorganisationen. Sobald Tierversuche öffentlich diskutiert werden, wie zum Beispiel in der Debatte um die neue EU-Chemikalienrichtlinie REACH, greifen die Medien das Thema deshalb gerne auf. Ein Blick auf Veröffentlichungen in der deutschen Tagespresse zeigt, dass ZEBET-Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aufgrund ihres umfangreichen Expertenwissens als Interviewpartner willkommen sind.

Im Jahr 2007 hat die ZEBET insgesamt 457 Anfragen aus dem In- und Ausland bearbeitet. Dabei ist besonders hervorzuheben, dass methodenorientierte Anfragen aus Forschungsinstituten, Universitäten und Industrie mit insgesamt 60 Prozent und Anfragen aus Bundes- und Landesbehörden sowie aus Bundesministerien mit insgesamt 30 Prozent Schwerpunkte der Beratungstätigkeit bilden.



Inquiries about alternative methods: in 2007 ZEBET prepared a total of 457 comments and statements

Entwicklung von Alternativmethoden



In eigenen Laboratorien entwickelt die ZEBET Zell- und Gewebekulturmethoden, mit denen sich Tierversuche ersetzen oder vermindern lassen. Einige dieser tierversuchsfreien toxikologischen Prüfmethoden sind bereits international anerkannt und in den Richtlinien der Europäischen Union (EU) und der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) als offizielle Prüfmethoden verankert. Zu den Forschungsschwerpunkten der ZEBET gehört die Entwicklung von Prüfverfahren auf den Gebieten der Toxizität an Haut und Schleimhaut, bei denen unter anderem Modelle rekonstruierter menschlicher Haut eingesetzt werden. Darüber hinaus entwickeln ZEBET-Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler Alternativmethoden im Bereich der Entwicklungstoxizität: Mit Hilfe embryonaler Stammzellen prüfen sie, ob Chemikalien und Arzneimittel bei einer Anwendung in der Schwangerschaft Embryonen schädigen können.

Development of alternative methods

In its own laboratories ZEBET develops cell and tissue culture methods to replace or reduce animal experiments. Some of these toxicological test methods requiring no laboratory animals have already been recognised internationally and anchored in the directives of the European Union (EU) and the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) as offi-

cial test methods. The main research areas of ZEBET include the development of test methods in the fields of toxicity of the skin and mucosa which draw, amongst other things, on models of reconstructed human skin. Furthermore, ZEBET scientists develop alternative methods in the field of developmental toxicity. With the help of embryonic stem cells, they examine whether chemicals and medicinal products can harm embryos during pregnancy.

Sicherheitstoxikologie mit menschlichen Hautmodellen

Die ZEBET hat in Kooperation mit internationalen Partnern einen Test mit menschlichen Hautmodellen zur Prüfung auf ätzende Eigenschaften von Stoffen und Produkten entwickelt und validiert, durch den die bisher üblichen belastenden Tierversuche am Kaninchen vollständig ersetzt werden. Dieser Test ist seit 2004 weltweit von der EU und OECD für behördliche Zwecke anerkannt.

Hautreizung

Die Prüfung auf hautreizende Eigenschaften von chemischen Stoffen und Produkten musste bisher ebenfalls am Kaninchen durchgeführt werden. Die ZEBET hat von 2004 bis 2007 für die EU-Kommission eine Validierungsstudie koordiniert, in der in mehreren Laboratorien in Europa und den USA geprüft wurde, ob rekonstruierte Modelle menschlicher Haut auch diesen belastenden Tierversuch ersetzen können. Die Studie war erfolgreich und die Hautverträglichkeit von Chemikalien wird in der EU nur noch an menschlichen Hautmodellen getestet. Mit einer weltweiten Anerkennung des Verfahrens durch die OECD wird im Jahr 2010 gerechnet.

Safety toxicology with human skin models

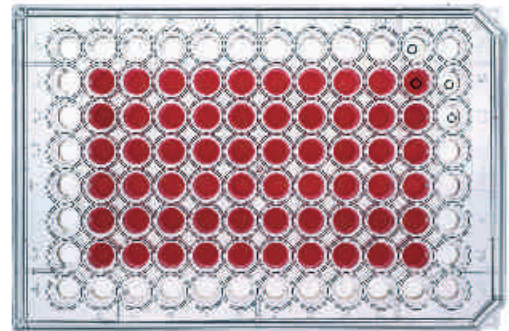
In co-operation with international partners, ZEBET has developed and validated a method with human skin models for testing for the corrosive properties of substances and products. It completely replaces the highly stressful conventional animal experiments in rabbits used up to now. This test has been globally recognised since 2004 by the EU and the OECD for public authority purposes.

Skin irritation

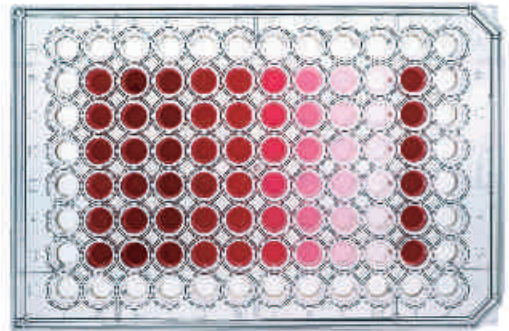
Previously, testing for the skin-irritating properties of chemical substances and products had to be done in rabbits. Between 2004 and 2007, ZEBET co-ordinated a validation study for the European Commission in which

Phototoxizität

Bestimmte Kosmetikinhaltsstoffe und Arzneimittel, die Licht absorbieren, können durch Sonnenlicht so aktiviert werden, dass sie an der Haut phototoxische Reaktionen hervorrufen. Rötungen, Schwellungen oder Blasenbildung können die Folge sein. Die ZEBET hat zusammen mit Forschungslaboratorien der Pharma- und Kosmetikindustrie einen Zellkulturtest entwickelt und validiert, mit dem sich phototoxische Eigenschaften neuer Stoffe für den Menschen sicherer als im Tierversuch vorhersagen lassen. Dieser Test ist seit



Ketopropene -UV



Ketopropene +UV

tests were conducted in several laboratories in Europe and the USA in order to establish whether reconstructed models of human skin can also replace this stressful animal experiment. The study was successful and the skin tolerance of chemicals is now only tested in the EU in human skin models. It is expected that the method will receive global recognition by the OECD in 2010.

Phototoxicity

Certain cosmetic ingredients and medicinal products which absorb light can be activated by sunlight in such a way that they trigger phototoxic reactions in the skin. This may lead to reddening, swelling or the formation of blisters. In cooperation with research laboratories from the pharmaceutical and cosmetic industries, ZEBET has developed and validated a cell culture test which is capable of predicting the phototoxic properties of new

2004 weltweit behördlich durch die EU und die OECD für die Prüfung von Kosmetikinhaltsstoffen vorgeschrieben. Die europäische Behörde EMEA und die US-amerikanische Behörde FDA haben diesen Test auch für die Prüfung von Arzneimitteln zugelassen.

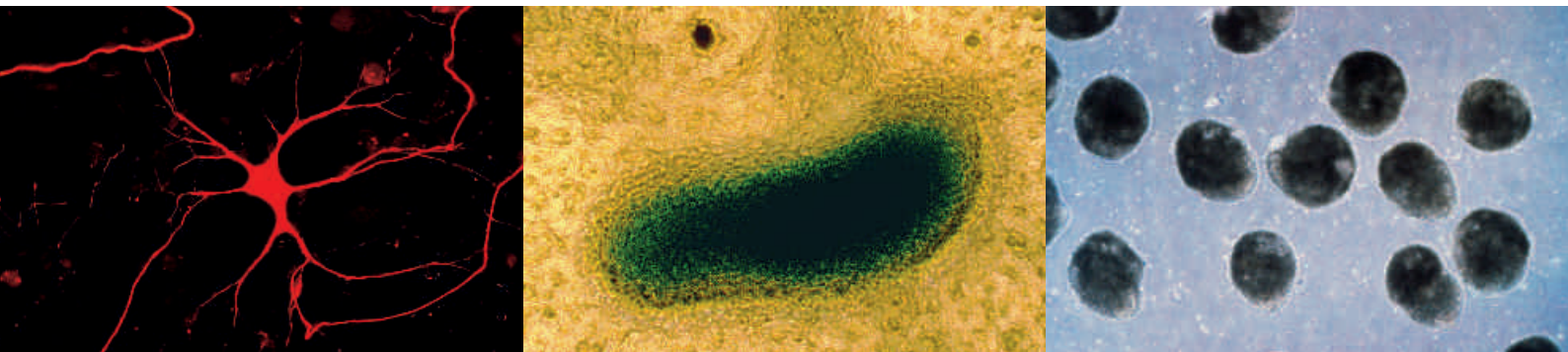
Hautresorption

Die Bestimmung der Resorption von Fremdstoffen durch die Haut ist für die Inhaltsstoffe von Kosmetika und Pflanzenschutzmitteln zum Schutz der Anwender gesetzlich vorgeschrieben. Die ZEBET hat sich auf OECD-Ebene erfolgreich an der Standardisierung und Verabschiedung einer tierversuchsfreien Methode zur Bestimmung der Fremdstoffresorption mit Schweinehaut oder menschlicher Haut beteiligt. Menschliche Haut wird in der Regel

bei kosmetischen Operationen gewonnen und steht nur in begrenzter Menge und oft in unzureichender Qualität zur Verfügung. Die ZEBET hat daher eine deutsche Validierungsstudie ins Leben gerufen, betreut und erfolgreich abgeschlossen, bei der Industrie- und Universitätslaboratorien die Eignung rekonstruierter menschlicher Hautmodelle im Vergleich zu Schweinehaut und menschlicher Haut geprüft haben.

Augenreizung

Die Prüfung von chemischen Stoffen auf augenreizende Eigenschaften erfolgt bisher im stark schmerzhaften Draize-Test am Kaninchen. Für die Kennzeichnung stark augenreizender Stoffe sind in der EU mittlerweile vier tierversuchsfreie Alternativmethoden anerkannt, unter anderem der



substances for humans more reliably than animal experiments. This method has been stipulated by public authorities around the world since 2004 through the EU and the OECD for testing cosmetic ingredients. The European agency EMEA and the US FDA have both also approved this method for testing medicinal products.

Skin absorption

The determination of the absorption of chemical substances through the skin is a statutory requirement for the ingredients of cosmetics and pesticides in order to protect the user. On the OECD level ZEBET has been successfully involved in the standardisation and approval of a method requiring no laboratory animals for determining foreign substance absorption using pig skin or human skin. Human skin is normally obtained during cosmetic operations. Hence only a limited amount is

available and it is often not of the required quality. Therefore, ZEBET launched, supported and successfully concluded a German validation study in which industrial and university laboratories tested the suitability of reconstructed human skin models compared with pig skin and human skin.

Eye irritation

Up to now, the very painful Draize tests in rabbits had been used to test chemical substances for eye-irritating properties. For the labelling of highly eye-irritating substances four alternative methods requiring no laboratory animals have since been recognised in the EU. They include the HET-CAM test in the incubated chicken egg which was validated in experiments under the lead of ZEBET. For the testing of substances with a mild eye-irritating effect, reconstructed models of human cornea

HET-CAM-Test am bebrüteten Hühnerei, der unter Führung von der ZEBET experimentell validiert wurde. In zwölf Laboratorien wurden hierbei insgesamt 200 Stoffe geprüft. Für die Prüfung von Stoffen mit geringer augenreizender Wirkung wurden erfolgreich rekonstruierte Modelle der menschlichen Hornhaut entwickelt, so dass – bei erfolgreichem Ausgang von zwei europäischen Validierungsstudien – in Kürze auf den Draize-Test am Kaninchenaugen verzichtet werden kann.

Embryonale Stammzellen statt Versuchstiere

Chemikalien und Arzneimittel können bei Anwendung in der Schwangerschaft den Embryo schädigen. Deshalb muss im Tierversuch getestet werden, ob sie für Schwangere und ihr Kind unbedenklich sind. Im Tierversuch werden dafür trächtige Ratten oder Kaninchen mit der zu prüfenden Substanz behandelt. Durch den bei der ZEBET entwickelten embryonalen Stammzelltest, kurz EST, können diese zeitaufwändigen, kostenintensiven und belastenden Tierversuche möglicherweise reduziert werden. Anstelle von trächtigen Tieren verwenden die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im EST embryonale Stammzellen der Maus, die in der Zellkultur gezüchtet



und mit den zu prüfenden Substanzen behandelt werden. In Differenzierungstests wird geprüft, ob die Behandlung die Fähigkeit der embryonalen Stammzellen beeinträchtigt, sich in der Zellkultur in schlagende Herzmuskeln, Nerven- oder Knochenzellen zu entwickeln.

were successfully developed. If the two European validation studies are successful, then it will soon be possible to do without the Draize test in the rabbit eye.

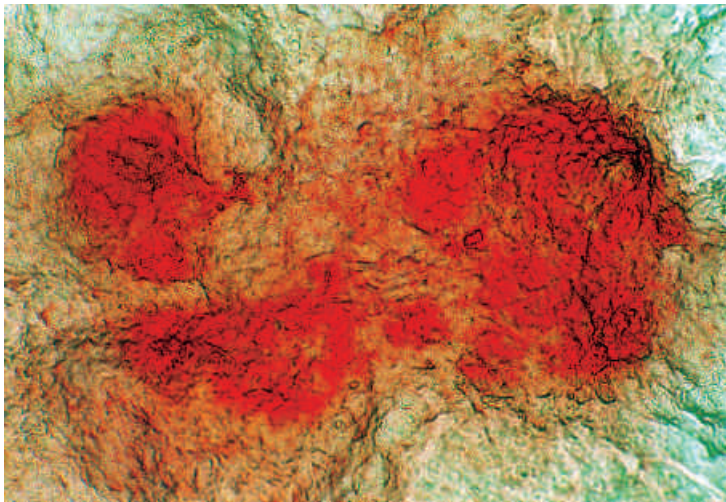
Embryonic stem cells instead of laboratory animals

Chemicals and medicinal products may damage the embryo if taken during pregnancy. Hence, animal experiments must be used to determine whether they are safe for pregnant women and their children. Hence in animal experiments, pregnant rats or rabbits were administered the test substance. Thanks to the embryonic stem cell test (EST) developed by ZEBET, these time-consuming, cost-intensive and painful animal experiments can possibly be reduced. Instead of pregnant animals, the scientists use embryonic stem cells of the mouse in the EST which are bred in cell culture and

treated with the test substances. In differentiation tests it is examined whether the treatment impairs the ability of embryonic stem cells to develop in cell culture into beating myocardial, nerve or bone cells.

Development of myocardial cells

Embryonic stem cells of the mouse develop into beating myocardial cells under precisely defined culture conditions. If, for instance, retinoic acid (an embryotoxic substance which can harm the foetus) is added to the cell culture, only very few of the embryonic cells develop into heart cells. Researchers use this cell culture method to test substances for possible embryotoxic properties. If, after treatment, fewer myocardial cells are found in the cell culture than in the untreated control cultures, then this is an indication of harmful properties of the test substance. In an international validation



Entwicklung von Herzmuskelzellen

Embryonale Stammzellen der Maus entwickeln sich unter genau definierten Kulturbedingungen zu schlagenden Herzmuskelzellen. Wird in die Zellkultur zum Beispiel Retinsäure gegeben, eine embryotoxische Substanz, die die Frucht schädigen kann, so entwickeln sich nur wenige der embryonalen Zellen zu Herzzellen. Diese Zellkulturmethode nutzen die Forscherinnen und Forscher,

um Stoffe auf mögliche embryotoxische Eigenschaften zu testen. Wenn nach der Behandlung weniger Herzmuskelzellen in der Zellkultur gefunden werden als in unbehandelten Kontrollkulturen, so ist das ein Hinweis auf schädigende Eigenschaften der Testsubstanz. In einer internationalen Validierungsstudie der EU hat sich der EST zur Vorhersage entwicklungstoxischer Eigenschaften als erfolgreich erwiesen.

Entwicklung von Nerven- und Knochenzellen

Derzeit arbeiten ZEBET-Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im EST-Labor an der Weiterentwicklung dieses Tests. So lässt sich mit Hilfe embryonaler Stammzellen auch prüfen, ob chemische Substanzen die Entwicklung des Nerven- oder Knochensystems beeinträchtigen können. Dabei nutzen die Forscherinnen und Forscher die Fähigkeit der Stammzellen, sich unter besonderen Zellkulturbedingungen zu verschiedenen Typen von Nerven- und Knochenzellen zu entwickeln. Anhand der für Nerven- und Knochengewebe typischen Markerproteine können die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler beurteilen, ob Testsubstanzen die Entwicklung zu Nerven- oder Knochenzellen hemmen.

study by the EU, the EST has successfully demonstrated its ability to predict developmental toxic properties.

Development of nerve and bone cells

At the present time ZEBET scientists are working on the further development of this test in the EST laboratory. Embryonic stem cells can also be used to examine whether chemical substances could impair the development of nervous or bone systems. Here scientists draw on the ability of stem cells to develop into various types of nerve and bone cells under special cell culture conditions. By examining marker proteins which are typical for nerve and bone tissue, scientists can determine whether test substances inhibit the development of nerve or bone cells.

As some toxic substances do not develop their harmful properties in the body until they are activated in the liver, ZEBET scientists are also endeavouring to simulate the activation of foreign substances in the body with the help of liver cells. In conjunction with the EST a system of this kind helps the cell culture to better reflect conditions in the human organism. This would mean that more reliable predictions would be possible whether a substance can harm the human embryo or not.

Scientific publications

ZEBET staff members have presented the results of the various studies on alternative methods to the scientific community in numerous articles. Approximately 170 articles have been published in the five leading scientific

Da einige giftige Substanzen erst nach Aktivierung in der Leber ihre schädigenden Eigenschaften im Körper entfalten, versuchen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bei der ZEBET außerdem mit Hilfe von Leberzellen die Aktivierung von Fremdstoffen im Körper nachzuahmen. In Verbindung mit dem EST trägt ein solches System dazu bei, dass die Zellkultur die Verhältnisse im menschlichen Organismus besser widerspiegelt. Damit wären verlässlichere Vorhersagen darüber möglich, ob eine Substanz dem menschlichen Embryo schaden kann.

Wissenschaftliche Veröffentlichungen

ZEBET-Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter haben die Ergebnisse der verschiedenen Studien zu Alternativmethoden in zahlreichen Artikeln der wissenschaftlichen Gemeinschaft vorgestellt. In fünf führenden Fachzeitschriften sind in den letzten zwanzig Jahren rund 170 Artikel erschienen, davon allein 60 Artikel in der deutschsprachigen Zeitschrift „ALTEX Alternativen zu Tierexperimenten“ sowie rund 60 weitere Fachartikel in der englischsprachigen Zeitschrift „ATLA Alternatives to Laboratory Animals“. Eine Übersicht über wichtige Veröffentlichungen der ZEBET liefert der Anhang dieser Broschüre.



journals over the last 20 years. 60 of them were published in the German-language journal "ALTEX Alternativen zu Tierexperimenten" and a further 60 specialist articles in the English-language journal "ATLA Alternatives to Laboratory Animals". An overview of the main ZEBET publications can be found in the annex to this brochure.

Förderung von 3R-Methoden



Zusätzlich zu der Entwicklung von Alternativmethoden im eigenen Labor fördert die ZEBET innovative Ansätze an deutschen Universitäten und Forschungsinstituten. Seit Beginn dieses Förderprogramms hat sich das Budget von ca. 200.000 Euro auf zurzeit ca. 400.000 Euro verdoppelt, und es wurden bisher mehr als 100 Forschungsprojekte unterstützt. Dabei fördert die ZEBET zeitgleich etwa zehn Arbeitsgruppen mit durchschnittlich ca. 35.000 Euro pro Jahr bei einer Laufzeit der Projekte von jeweils ein bis drei Jahren.

Promotion of 3R methods

In addition to the development of alternative methods in its own laboratories, ZEBET promotes innovative approaches at German universities and research institutes. Since the beginning of this support programme, the budget has doubled from around €200,000 to approximately €400,000 at the present time. Support has been given to over 100 research projects. In this context ZEBET also promotes around 10 working groups with on average €35,000 a year whose projects run for between one and three years.

Compared to other national and international support programmes, the financial volume is relatively modest. The ZEBET support aims to enable applicants to collect experimental data over a reasonable period of time in order to improve their chances of success in larger sup-

port programmes, for instance in a programme of the German Research Foundation (DFG) or the Federal Ministry of Education and Research (BMBF). The applications are submitted every two years as part of a public call for tenders. They are examined by ZEBET scientists, other BfR departments and external experts from different research institutes. The scientists evaluate first and foremost at the contribution of the proposed method to the 3R principle, in particular the potential to reduce animal experiments. The chances of a new method being recognised and becoming established on the national and international levels play a decisive role.

Within the framework of research support activities, ZEBET backs a wide range of experimental approaches. In the field of cell culture systems ZEBET supports, for instance, Professor Dr. Johannes Döhmer's working group which is engaged in developing genetically modi-

Im Vergleich zu anderen nationalen und internationalen Förderprogrammen ist das finanzielle Volumen eher gering. Die ZEBET-Förderung soll den Antragstellerinnen und Antragstellern ermöglichen, in einem überschaubaren Zeitraum experimentelle Daten zu sammeln, um die Erfolgsaussichten bei größeren Förderprogrammen zu verbessern, zum Beispiel bei einem Programm der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) oder des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF). Die Begutachtung der Anträge, die alle zwei Jahre im Rahmen einer öffentlichen Ausschreibung eingehen, erfolgt sowohl durch Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der ZEBET sowie andere Abteilungen des BfR als auch durch externe Gutachterinnen und Gutachter aus weiteren Forschungsinstituten. Dabei bewerten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vor allem den Beitrag der vorgeschlagenen Methode zum 3R-Prinzip, insbesondere das Potential der Einsparung von Tierversuchen. Eine entscheidende Rolle spielen die Chancen einer neuen Methode, in Zukunft auf nationaler und internationaler Ebene anerkannt und etabliert zu werden.

Im Zuge der Forschungsförderung unterstützt die ZEBET eine breite Spanne an experimentellen Ansätzen. Im Bereich der Zellkultursysteme förderte die ZEBET beispielsweise die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Johannes Döhmer bei der Ent-

wicklung gentechnologisch veränderter Zellen, die verschiedene Enzyme der menschlichen Leber produzieren und somit die Analyse der Umsetzung von Giftstoffen erlauben. Diese Forschung wurde später durch das BMBF und die EU stark unterstützt und führte schließlich zur Gründung eines Unternehmens.

Ein weiteres wichtiges Feld ist die Entwicklung von Bioreaktoren, wie zum Beispiel die von Dr. Uwe Marx mitentwickelte Tecnomouse. Diese Methodik erlaubt die effektive *in vitro*-Produktion monoklonaler Antikörper aus sogenannten Hybridoma-Zelllinien. Früher wurden diese Zellen noch



fied cells that produce various enzymes of the human liver and thus permit the analysis of toxin conversion. This research was later given substantial support by BMBF and the EU and led to the foundation of a company.

Another important area is the development of bioreactors like, for instance, the Tecnomouse co-developed by Dr. Uwe Marx. This method permits the effective in vitro production of monoclonal antibodies from so-called hybridoma cell lines. In the past these cells were still routinely multiplied by injection into the abdominal cavity of mice and antibodies were then harvested from the abdominal fluid. This procedure is extremely distressing for the mice; amongst other things tumours may be formed in the abdominal cavity of the animals. Since 1989 this type of animal experiment is only permitted in exceptional circumstances. Thanks to the development

of the Tecnomouse these animal experiments can largely be replaced.

Computer-based in silico methods have also begun to play an important role in the analysis of the toxicity of chemical substances. For instance ZEBET supported, amongst other things, the development of the LAZAR programme by Dr. Christoph Helma. LAZAR stands for "Lazy structure-activity relationships". In this programme the scientists predict the toxicity of a chemical on the basis of its structural similarity with chemicals with known toxicity.

ZEBET also supported the development of software to evaluate an in vitro method of Professor Herman-Georg Holzhütter. This computer technology for the determination of phototoxicity, i.e. the light-dependent toxicity of chemicals, was the decisive contributory factor to the in-



routinemäßig durch Injektion in die Bauchhöhle von Mäusen vermehrt, und aus der Bauchhöhlenflüssigkeit wurden Antikörper gewonnen. Diese Prozedur ist für die Mäuse extrem belastend; unter anderem können Tumore in der Bauchhöhle der Tiere entstehen. Seit 1989 wird diese Art des Tierversuchs daher nur noch in Ausnahmefällen erlaubt, und durch die Entwicklung der Tecnomouse können diese Tierversuche größtenteils ersetzt werden.

Auch computerbasierte *in silico*-Methoden spielen bei der Analyse der Giftigkeit chemischer

Stoffe eine wichtige Rolle. So förderte die ZEBET unter anderem die Entwicklung des LAZAR-Programms durch Dr. Christoph Helma. LAZAR steht für „Lazy structure-activity relationships“, und im Rahmen dieses Programms sagen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler die Giftigkeit einer Chemikalie aus der Strukturähnlichkeit mit Chemikalien bekannter Giftigkeit vorher.

Die ZEBET unterstützte ebenfalls die Entwicklung einer Software zur Auswertung einer *in vitro*-Methode durch Prof. Herman-Georg Holzhütter. Diese Computertechnik zur Bestimmung der Phototoxizität, also der lichtabhängigen Giftigkeit von Chemikalien, war ausschlaggebend für die internationale Anerkennung des Phototoxizitätstests im Rahmen einer Testrichtlinie der OECD.



ternational recognition of the phototoxicity test within the framework of an OECD Test Guideline.

Many of the researcher groups that enjoyed support from ZEBET and BfR between 1990 and 2008 have been awarded national and international research prizes for their important contributions to the 3R principle. The most important German research prize "to promote methodological work seeking to reduce and replace

animal experiments", which has been awarded nineteen times during this time by the Federal Ministry of Food, Agriculture and Consumer Protection, has gone to scientists supported by ZEBET on fourteen occasions. The international recognition of supported projects and scientists underpins the importance enjoyed by this support programme for the development and recognition of alternatives to animal experiments over the last two decades and most certainly in the future, too.

Viele der zwischen 1990 und 2008 durch die ZEBET und das BfR geförderten Forschergruppen wurden für ihre Beiträge zum 3R-Prinzip mit nationalen und internationalen Forschungspreisen ausgezeichnet. Der deutsche Forschungspreis „zur Förderung von methodischen Arbeiten mit dem Ziel der Einschränkung und des Ersatzes von Tierversuchen“, der vom Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz in dieser Zeit neunzehn Mal verliehen wurde, ging vierzehn Mal an von ZEBET geförderte Wissenschaftler. Die internationale Anerkennung geförderter Projekte und Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler veranschaulicht die Bedeutung, die dieses Förderprogramm für die Entwicklung und Anerkennung von Alternativmethoden zu Tierversuchen in den letzten beiden Jahrzehnten hatte und sicherlich auch in Zukunft haben wird.



Awardees

Dr. M. Böhm Ludwig Maximilians University of Munich <i>Analysis of the mechanism of action and safety of cardiovascular drugs using human preparations from surgeries.</i>	1987	Federal Ministry of Health (BMG) research prize for reducing and replacing animal experiments
	1989	European prize for the replacement of animal experiments- F.I.S.E.A.
Prof. Dr. F. Raue University of Heidelberg <i>Alternatives to animal experiments: in vitro bioassays to replace cacitonin in the in vivo hypocalcaemia assay.</i>	1988	BMG research prize for reducing and replacing animal experiments
	1993	European prize for the replacement of animal experiments- F.I.S.E.A.
Dr. I. Löw-Friedrich Prof. Dr. W. Schoeppe University of Frankfurt <i>De novo biosynthesis of heat shock proteins as an endpoint to predict toxicity using isolated myocytes and hepatocytes.</i>	1989	Ilse Richter animal welfare research award
Prof. Dr. M. J. Lohse University of Würzburg <i>Screening receptor mediated drugs by heterologous expression of hormone receptors</i>	1990	BMG research prize for reducing and replacing animal experiments

Preisträgerinnen und Preisträger:

Dr. M. Böhm Ludwig-Maximilians-Universität München „Untersuchungen zur Unbedenklichkeit von Herz-Kreislaufaktiven Pharmaka an menschlichen Operationspräparaten“	1987	Forschungspreis des BMG zur Förderung von methodischen Arbeiten mit dem Ziel der Einschränkung und des Ersatzes von Tierversuchen
	1989	Europäischer Preis der F.I.S.E.A. für Alternativmethoden zum Tierversuch
Prof. Dr. F. Raue Universität Heidelberg „In vitro Bioassay für Calcitonin – Ersatz für den in vivo Hypocalciämieassay“	1988	Forschungspreis des BMG zum Ersatz von Tierversuchen
	1993	Felix-Wankel-Tierschutz-Forschungspreis
Dr. I. Löw-Friedrich Prof. Dr. W. Schoeppe Universität Frankfurt „Untersuchung der Neusynthese von Schock-Proteinen bei isolierten Myozyten und Hepatozyten in vitro als Indikator für toxische Einflüsse“	1989	Ilse-Richter-Tierschutz-Forschungspreis
Prof. Dr. M. J. Lohse Universität Würzburg „Heterologe Expression von Hormonrezeptoren als Screening-Modell für rezeptor-wirksame Arzneimittel“	1990	Forschungspreis des BMG zum Ersatz von Tierversuchen
Prof. Dr. K. Brune Universität Erlangen-Nürnberg „In vitro Screening-Modell mit permanenten Tumorzelllinien zur Voraussage der Inversion nichtsteroidaler Entzündungshemmer des 2-APA-Typs“	1990	Forschungspreis der Doerenkamp-Zbinden Stiftung
	2002	Felix-Wankel-Tierschutz-Forschungspreis

Prof. Dr. K. Brune University of Erlangen-Nürnberg <i>Development of an in vitro screening model to predict inversion of non-steroidal inflammation inhibitors of the 2-apa type using stable tumor cell lines</i>	1990	<i>Research award of the Hildegard Doerenkamp/ Gerhard Zbinden foundation</i>
	2002	<i>Felix Wankel animal welfare research award</i>
Prof. Dr. J. Döhmer Technical University Munich <i>Generation of recombinant V79 cell lines for analysis of the metabolism and mutagenicity of xenobiotics and drugs</i>	1990	<i>BMG research prize for reducing and replacing animal experiments</i>
	1990	<i>European prize for the replacement of animal experiments- F.I.S.E.A.</i>
	2004	<i>European prize for the replacement of animal experiments- F.I.S.E.A.</i>
Prof. Dr. J. Hescheler University of Cologne <i>Replacing animal experiments in the prediction of the teratogenic potential of chemicals using embryonic stem cells</i>	1991	<i>BMG research prize for reducing and replacing animal experiments</i>
	1992	<i>Research award of the Hildegard Doerenkamp/ Gerhard Zbinden foundation</i>
Prof. Dr. G. Hasenfuss University of Freiburg <i>Replacing animal experiments in the analysis of the pathophysiology of heart failure</i>	1991	<i>European prize for the replacement of animal experiments- F.I.S.E.A.</i>
	1994	<i>Herber Stiller Award of "Doctors Against Animal Experiments"</i>

Prof. Dr. J. Döhmer Technische Universität München „Gentechnologisch veränderte V79 Hamsterzellen zur stabilen Expression von Fremdstoff-metabolisierenden Enzymen und ihre Anwendung in Metabolismusstudien von Pharmaka“	1990	Forschungspreis des BMG zum Ersatz von Tierversuchen
	1990	Europäischer Preis der F.I.S.E.A. für Alternativmethoden zum Tierversuch
Prof. Dr. J. Hescheler Universität Köln „Ersatz von Tierversuchen durch embryonale Stammzellen (ESC) bei Studien zur Embryotoxizität“	1991	Forschungspreis des BMG zum Ersatz von Tierversuchen
	1992	Forschungspreis der Doerenkamp-Zbinden Stiftung
Prof. Dr. G. Hasenfuss Universität Freiburg „In vitro Untersuchungen zur Pathophysiologie und Therapie der Herzinsuffizienz unter Vermeidung von Tierexperimenten“	1991	Europäischer Preis der F.I.S.E.A. für Alternativmethoden zum Tierversuch
	1994	Herbert-Stiller-Preis der Vereinigung „Ärzte gegen Tierversuche“ e.V.
PD Dr. A.M. Wobus IPK, Gatersleben „Pulsierende Herzmuskelzellen aus pluripotenten embryonalen Stammzellen <i>in vitro</i> für ein Screening herzaktiver Pharmaka“	1991	Forschungspreis des BMG zum Ersatz von Tierversuchen
	1992	Forschungspreis der Doerenkamp-Zbinden Stiftung
	2001	Felix-Wankel-Tierschutz-Forschungspreis
Dr. E. Blind Prof. Dr. F. Raue Universität Heidelberg „Alternativen zum Tierversuch: <i>In vitro</i> Bioassay für Calcitonin – Ersatz für den <i>in vivo</i> Hypocalciämieassay“	1992	Europäischer Preis der F.I.S.E.A. für Alternativmethoden zum Tierversuch
Dr. Th. Hartung Prof. Dr. A. Wendel Universität Konstanz „Menschliche Leberzellen als Modell für das Organversagen im septischen Schock“ „Pyrogentestung in einem humanen Vollblutmodell“	1992	Forschungspreis des BMG zum Ersatz von Tierversuchen
	1993	Europäischer Preis der F.I.S.E.A. für Alternativmethoden zum Tierversuch
	1996	Forschungspreis der Doerenkamp-Zbinden Stiftung
	2000	Ilse-Richter-Tierschutz-Forschungspreis

PD Dr. A.M. Wobus IPK, Gatersleben Screening cardiovascular active drugs using embryonic stem cell-derived contracting cardiomyocytes	1991	<i>BMG research prize for reducing and replacing animal experiments</i>
	1992	<i>Research award of the Hildegard Doerenkamp/ Gerhard Zbinden foundation</i>
	2001	<i>Felix Wankel animal welfare research award</i>
Dr. E. Blind Prof. Dr. F. Raue University of Heidelberg Alternatives to animal experiments: <i>in vitro</i> bioassays to replace calcitonin in the <i>in vivo</i> hypocalcaemia assay.	1992	<i>European prize for the replacement of animal experiments- F.I.S.E.A.</i>
Dr. Th. Hartung Prof. Dr. A. Wendel University of Konstanz Using human liver cells as a model for septic shock The human whole blood the <i>in vitro</i> pyrogen test	1992	<i>BMG research prize for reducing and replacing animal experiments</i>
	1993	<i>European prize for the replacement of animal experiments- F.I.S.E.A.</i>
	1996	<i>Hildegard Doerenkamp/ Gerhard Zbinden foundation award</i>
	2000	<i>Ilse Richter animal welfare research award</i>

Dr. A. Bader Medizinische Hochschule Hannover „Validierung eines organotypischen <i>in vitro</i> Modells der Leber zur Analyse des Leber-Metabolismus von Arzneimitteln“	1993	Forschungspreis des BMG zum Ersatz von Tierversuchen
	1996	Felix-Wankel-Tierschutz-Forschungspreis
Prof. Dr. D. Schiffmann Universität Rostock „Erweiterung und Verbesserung des Mikronucleus-Tests an SHE-Zellen <i>in vitro</i> durch den Einsatz von supravitaler UV-Mikroskopie“	1994	Forschungspreis des BMG zum Ersatz von Tierversuchen
Dr. B. Rusche Akademie für Tierschutz Neubiberg „Standardisierung der SHE-Zellkultivierung zur Minimierung von Chargen- und Passagenvariabilitäten in der Chemikalien- und Arzneimittelzulassung“	1994	Forschungspreis des BMG zum Ersatz von Tierversuchen
Prof. Dr. M. Kietzmann Universität Leipzig „Studien am isoliert perfundierten Rindereuter“	1994	Ilse-Richter-Tierschutz-Forschungspreis
Prof. Dr. H.-G. Holzhütter Humboldt-Universität Berlin „Implementierung eines Computerprogrammes für die quantitative Bewertung der Phototoxizität und zur biometrischen Validierung der ATC-Methode“	2002	Forschungspreis des BMELV zum Ersatz von Tierversuchen
Dr. A. Lampen Prof. Dr. H. Nau Tierärztliche Hochschule Hannover „Ein molekularer <i>in vitro</i> Differenzierungsassay zur Evaluierung der teratogenen Potenz von ausgewählten exogenen Substanzklassen“	1999	Forschungspreis des BMG zum Ersatz von Tierversuchen

Dr. A. Bader Medical University of Hannover Validation of an organotypic <i>in vitro</i> model for the prediction of the <i>in vivo</i> liver metabolism of drugs	1993	BMG research prize for reducing and replacing animal experiments
	1996	Felix Wankel animal welfare research award
Prof. Dr. D. Schiffmann University of Rostock Improving the micronucleus test using supravital UV-microscopy	1994	BMG research prize for reducing and replacing animal experiments
Dr. B. Rusche Animal Welfare Academy, Neubiberg Standardisation of SHE cell cultures	1994	BMG research prize for reducing and replacing animal experiments
Prof. Dr. M. Kietzmann University of Leipzig Studies using the Bovine Udder Skin-BUS Modell	1994	Ilse Richter animal welfare research award
Prof. Dr. H.-G. Holzhütter Humboldt University Berlin Implementation of computer software for the biometric validation of the ATC method	1997	Dorothy Hegarty Award
	2002	BMELV research prize for reducing and replacing animal experiments

Prof. Dr. Ch. C. Zouboulis Freie Universität Berlin „Regulation der immunologischen Antwort humaner Talgdrüsenzellen (SZ95-Zelllinie) <i>in vitro</i> “	2000	Felix-Wankel-Tierschutz-Forschungspreis
Dr. Christoph Helma Universität Freiburg „Entwicklung und Validierung einer induktiven Datenbank zur Vorhersage kanzerogener Effekte von Chemikalien“	2004	Forschungspreis des BMELV zum Ersatz von Tierversuchen
Prof. Maria Engelke Universität Bremen „Künstliche menschliche Augenhornhaut“	2004	Bremer Tierschutzpreis
Dr. Ellen Fritsche Heinrich Heine Universität Düsseldorf „Normale humane neurale Progenitorzellen als Screening Modell für entwicklungsneurotoxische Agenzien“	2006 2006	Forschungspreis des BMELV zum Ersatz von Tierversuchen Cefic Long-range Research Initiative Innovation Award

Dr. A. Lampen/Prof. Dr. H. Nau University of Veterinary Medicine Hanover A molecular <i>in vitro</i> differentiation assay for the evaluation of the teratogenic potential of selected compounds	1999	BMG research prize for reducing and replacing animal experiments
Prof. Dr. Ch. C. Zouboulis Free University of Berlin Regulation of the immunological response of human sebocytes using SZ95 cells	2000	Felix Wankel animal welfare research award
Dr. Christoph Helma University of Freiburg Development and validation of an inductive database for the prediction of the mutagenic potential of chemicals	2004	Federal Ministry of Food, Agriculture and Consumer Protection (BMELV) research prize for reducing and replacing animal experiments
Prof. Maria Engelke University of Bremen Artificial human cornea cultures	2004	Animal welfare prize of the city of Bremen
Dr. Ellen Fritsche Heinrich Heine University of Düsseldorf Normal human neural progenitor cells as a screening model for developmental neurotoxicity	2006 2007	BMELV research prize for reducing and replacing animal experiments Cefic Long-range Research Initiative Innovation Award

Koordination von Validierungsstudien



Als die ZEBET 1989 gegründet wurde, gab es keine tierversuchsfreie toxikologische Prüfmethode, die in Deutschland, Europa oder weltweit von Behörden für die Prüfung von chemischen Stoffen oder Produkten akzeptiert wurde. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der ZEBET haben bereits 1990 gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen aus Europa und den USA in den sogenannten Amden Workshops ein wissenschaftliches Konzept für die experimentelle Validierung toxikologischer Prüfmethoden entwickelt, das heute als OECD-Leitfaden Nr.34 weltweit anerkannt ist. Das war nur möglich, weil es nach diesem Konzept gelungen ist, Alternativmethoden erfolgreich zu validieren und darüber hinaus auch ihre internationale Anerkennung für sicherheitstoxikologische Prüfungen zu erreichen. Die internationale Anerkennung ist auch für deutsche Unternehmen wichtig, insbesondere für die Vermarktung der Produkte in den USA oder Japan.

Coordination of validation studies

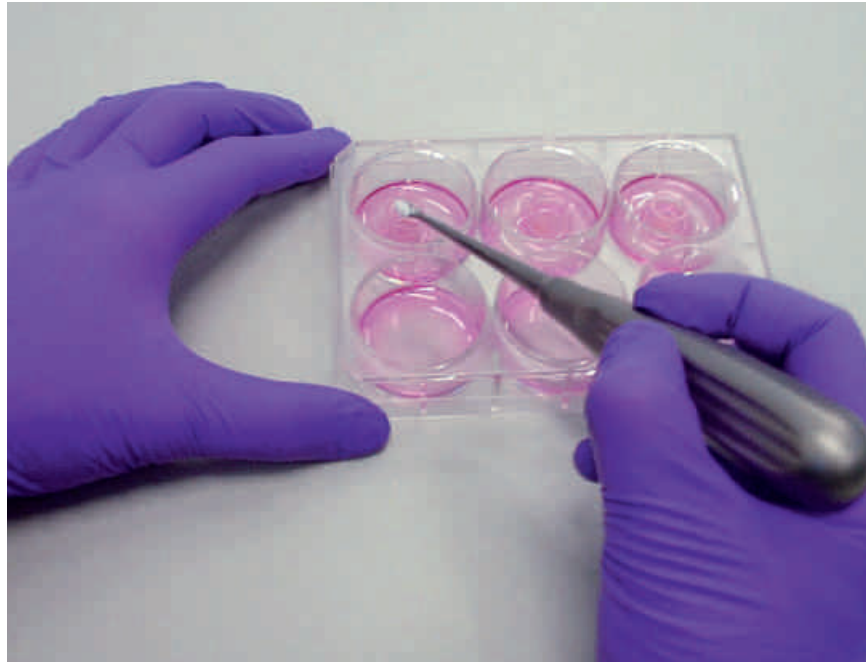
When ZEBET was founded in 1989 not one single toxicological test method that did not require any laboratory animals had been accepted in Germany, Europe or worldwide by public authorities for the testing of chemical substances or products. Back in 1990 ZEBET scientists in cooperation with colleagues from Europe and the USA, developed a scientific concept – in the so-called Amden workshops – for the experimental validation of toxicological test methods. Today, it is recognised all over the world as OECD Guidance Document No. 34. This was only possible because this concept contributed to the successful validation of alternative methods and, beyond that, to securing their international recognition for toxicological safety tests. International recognition is important for German companies too, especially for the marketing of products in the USA or Japan.

The experimental validation of a new toxicological test method involves examining both its reproducibility in several laboratories as well as its reliability in predicting toxic properties for humans like, for instance, skin-irritating, eye-irritating and embryotoxic ones. These predictions are based on biostatistical methods which are an important component of each method requiring no laboratory animals as they must also guarantee correct predictions about new substances as well for the purposes of human health protection.

As international validation studies are both lengthy and costly, the first step nowadays is a pre-validation study based on a concept developed with the support of ZEBET. The transferability of a new method and the influence of transfer on reproducibility and reliability of the prediction for humans are tested on just a few test substances in experienced laboratories. This normally

Bei der experimentellen Validierung einer neuen toxikologischen Prüfmethode wird sowohl ihre Reproduzierbarkeit in mehreren Laboratorien geprüft als auch die Zuverlässigkeit, mit der sich toxische Eigenschaften für den Menschen vorher-sagen lassen, wie z.B. haut- und augenreizende oder embryotoxische Eigenschaften. Diese Vor-aussage wird mit biostatistischen Verfahren ermit-telt, die ein wichtiger Bestandteil jeder tierver-suchsfreien Methode sind, denn sie müssen auch bei neuen Stoffen korrekte Vorhersagen für den Gesundheitsschutz des Menschen gewährleisten.

Da internationale Validierungsstudien lange dau-ern und mit hohen Kosten verbunden sind, be-ginnt man heute aufgrund eines Konzeptes, dass unter Beteiligung der ZEBET entwickelt wurde, mit einer sogenannten Prävalidierungsstudie. Mit wenigen Prübsubstanzen werden in erfahrenen Laboratorien die Transferierbarkeit einer neuen Methode und der Einfluss des Transfers auf Re-produzierbarkeit und Zuverlässigkeit der Vorher-sage für den Menschen geprüft. Das führt meis-tens zu einer Verbesserung der Methode, die dann mit einer großen Zahl von Prübsubstanzen unter blinden Bedingungen in mindestens drei Laboratorien geprüft wird. Erfahrene internationa-le Expertinnen und Experten beurteilen dann un-abhängig den Erfolg der Validierung unter dem Aspekt, ob die neue Methode den bisher üblichen



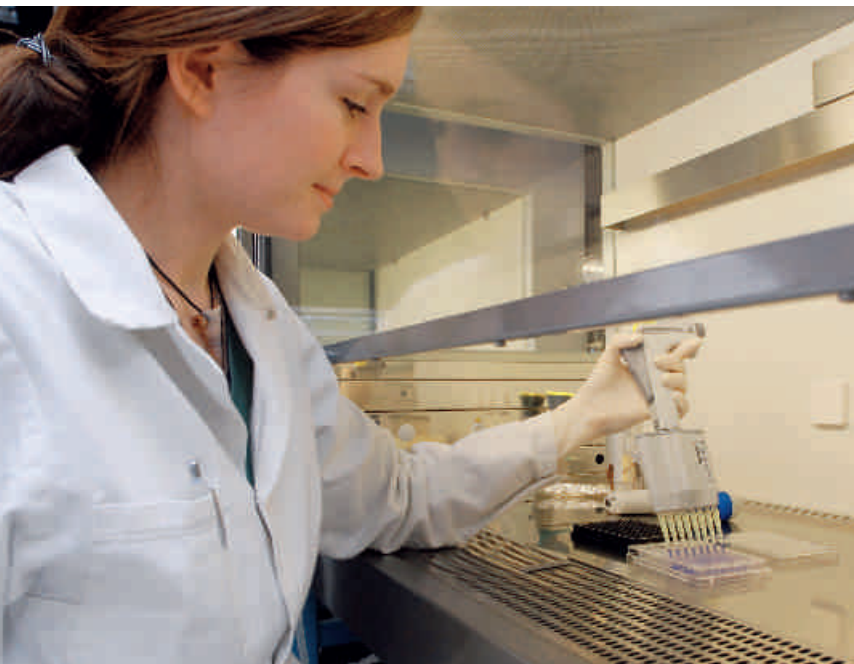
toxikologischen Tierversuch ersetzen kann. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der ZEBET haben sich dafür eingesetzt, dass eine einmal validierte Methode den aufwändigen Pro-zess nicht wieder durchlaufen muss, wenn ge-ringfügige Änderungen vorgenommen werden, sondern in einem vereinfachten Verfahren, der so- genannten „Catch-up-Validierung“, geprüft wird.

leads to improvements to the method which can then be tested using a large number of test substances under blind conditions in at least three laboratories. Experienced international experts then independently assess the success of validation from the angle of whether the new method can replace the conventional toxicological animal experiment used so far. ZEBET scientists have advocated that a validated method no longer has to go through the lengthy process again if only minor changes are made that can be tested in a simplified procedure, the “catch-up validation”.

Successfully validated methods must also then be recognised for public authority purposes. This assessment is undertaken by OECD experts as they alone can guarantee global recognition. To achieve this final goal, all 30 OECD member states must officially recognise the new method as an official OECD test method. This

lengthy process can take several years and the outcome is often uncertain.

In 2004 the OECD – with the support of ZEBET – recognised for the first time four alternative toxicological methods. Besides OECD recognition of the four methods requiring no laboratory animals, ZEBET in close co-operation with the European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM) and colleagues in the main OECD member states, improved a series of toxicological animal experiments by reducing the suffering and also the number of animals. BfR biostatisticians were able to demonstrate that, despite a reduction in the number of animals, the reliability of the prediction of toxic properties for humans was not impaired.



Auch erfolgreich validierte Methoden müssen anschließend noch für behördliche Zwecke anerkannt werden. Diese Bewertung wird von Experten der OECD vorgenommen, denn nur sie garantiert eine weltweite Anerkennung. Dazu müssen

alle 30 OECD-Mitgliedstaaten die neue Methode als offizielle OECD-Prüfmethode anerkennen. Dieser langwierige Prozess kann mehrere Jahre dauern und der Ausgang ist oft ungewiss.

Im Jahr 2004 hat die OECD – mit Unterstützung der ZEBET – zum ersten Mal vier toxikologische Alternativmethoden anerkannt. Neben der Anerkennung der vier tierversuchsfreien Methoden durch die OECD hat die ZEBET in enger Zusammenarbeit mit dem European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM) und Kolleginnen und Kollegen in den wichtigsten OECD-Mitgliedsstaaten eine Reihe toxikologischer Tierversuche im Sinne der Verminderung des Leidens und auch der Tierzahlen verbessert. Biostatistikerinnen und Biostatistiker aus dem BfR konnten zeigen, dass trotz einer Verminderung der Tierzahlen die Zuverlässigkeit der Voraussage toxischer Eigenschaften für den Menschen nicht beeinträchtigt wird.

ZEBET scientists were involved in fine tuning the OECD Test Guidelines (TG) and Guidance Documents (GD) which led to an improvement in the welfare of laboratory animals.

So far, the following OECD test methods have been improved from the angle of animal welfare:

1. Complete replacement of the animal experiment

- TG 428: Skin Absorption: In Vitro Method
- TG 430: In Vitro Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance (TER)
- TG 431: In Vitro Skin Corrosion: Human Skin Model Test
- TG 432: In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test
- TG 437: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants
- TG 438: Isolated Chicken Eye Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants
- DRAFT TG (2009) In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis (RhE) Test Method

2. Reduction in the number of animals and stress of the laboratory animals

- TG 420: Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure
- TG 423: Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method
- TG 425: Acute Oral Toxicity – Up-and-Down Procedure
- TG 429: Skin Sensitisation – Local Lymph Node Assay
- TG 436: Acute Inhalation Toxicity – Acute Toxic Class Method

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der ZEBET haben an der Verbesserung von OECD-Prüfrichtlinien (Test Guidelines (TG)) und Leitfäden (Guidance Documents (GD)) mitgearbeitet, die zu einer Verbesserung des Schutzes von Versuchstieren geführt haben.

Folgende OECD-Prüfmethoden wurden bisher unter Tierschutzaspekten verbessert:

1. Vollständiger Ersatz des Tierversuches

- TG 428: Skin Absorption: In Vitro Method
- TG 430: In Vitro Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance (TER)
- TG 431: In Vitro Skin Corrosion: Human Skin Model Test
- TG 432: In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test
- TG 437: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants
- TG 438: Isolated Chicken Eye Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants
- DRAFT TG (2009) In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis (RhE) Test Method

2. Verminderung der Tierzahlen und der Belastung der Versuchstiere

- TG 420: Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure
- TG 423: Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method
- TG 425: Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure
- TG 429: Skin Sensitisation: Local Lymph Node Assay
- TG 436: Acute Inhalation Toxicity – Acute Toxic Class Method


Folgende OECD-Leitfäden (GD) wurden bisher unter Tierschutzaspekten entwickelt oder verbessert:

- GD 14: Detailed Review Document on Classification Systems for Eye Irritation/Corrosion in OECD Member Countries
- GD 16: Detailed Review Document on Classification Systems for Skin Irritation/Corrosion in OECD Member Countries
- GD 19: Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints
- GD 24: Guidance Document on Acute Oral Toxicity Testing
- GD 28: Guidance Document for the Conduct of Skin Absorption Studies
- GD 34: Guidance Document on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment
- GD 39: Guidance Document on Acute Inhalation Toxicity Testing
- GD 69: Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models
- GD 105: Report on Biostatistical Performance Assessment of the Draft TG 436 Acute Toxic Class Testing Method for Acute Inhalation Toxicity

The following OECD Guidance Documents have been developed or improved from the angle of animal welfare:

- *GD 14: Detailed Review Document on Classification Systems for Eye Irritation/Corrosion in OECD Member Countries*
- *GD 16: Detailed Review Document on Classification Systems for Skin Irritation/Corrosion in OECD Member Countries*
- *GD 19: Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints*
- *GD 24: Guidance Document on Acute Oral Toxicity Testing*
- *GD 28: Guidance Document for the Conduct of Skin Absorption Studies*
- *GD 34: Guidance Document on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment*
- *GD 39: Guidance Document on Acute Inhalation Toxicity Testing*
- *GD 69: Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models*
- *GD 105: Report on Biostatistical Performance Assessment of the Draft TG 436 Acute Toxic Class Testing Method for Acute Inhalation Toxicity*

Internationale Symposien, Seminare und Workshops



Die Aktivitäten der ZEBET sind eng verknüpft mit der Arbeit von zahlreichen wissenschaftlichen Institutionen und Interessensgruppen. Es ist daher ein wichtiges Ziel der ZEBET, eine Informations- und Diskussionsplattform zu schaffen, auf der sich alle Beteiligten treffen und austauschen können. Neben den regelmäßigen ZEBET-Seminaren, in denen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler neueste Forschungsergebnisse im Bereich der Alternativmethoden zum Tierversuch vortragen, organisiert die ZEBET auch Sachverständigengespräche oder Workshops zu spezifischen aktuellen Themen. Um eine Alternativmethode erfolgreich zur internationalen behördlichen Akzeptanz und Anerkennung zu bringen, beteiligt sich die ZEBET aktiv – auch als gastgebende Institution – an Expertentreffen der OECD und der Internationalen Organisation für Normung (ISO).

International symposia, seminars and workshops

The activities of ZEBET are closely linked to the work of numerous scientific institutions and interested parties. Hence one of the important goals of ZEBET is to create an information and discussion platform where all stakeholders can meet and engage in an exchange. Besides the regular ZEBET seminars in which scientists present the latest research findings in the field of alternatives to animal experiments, ZEBET also organises expert meetings or workshops on specific, topical subjects. In order to secure acceptance of and recognition by international agencies of an alternative method, ZEBET plays an active role – also as a host institution – in the expert meetings of the OECD and the International Standardisation Organisation (ISO).

OECD and ISO expert meetings

Once the robustness and relevance of an alternative method have been successfully documented in scientific validation studies, the next step begins of achieving global acceptance of the method for public authority purposes: agreement on recognition by an international institution like the OECD or ISO. Test Guidelines approved for instance on the OECD level are recognised in the 30 member states of the OECD and in many other countries. They are used not only to assess the safety of industrial chemicals but also as the basis for the toxicological assessment of cosmetic ingredients, medicinal products, pesticides, biocides and even food additives. Similarly, the methods accepted on the ISO level are used to assess the biological safety of medical devices.

OECD- und ISO-Expertentreffen

Wenn Robustheit und Relevanz einer Alternativmethode in wissenschaftlichen Validierungsstudien erfolgreich belegt werden konnten, beginnt der letzte Schritt bis zur weltweiten Akzeptanz der Methode für behördliche Zwecke: die Einigung über die Anerkennung auf Ebene einer internationalen Einrichtung wie der OECD oder der ISO. So werden z.B. die auf OECD-Ebene verabschiedeten Prüfrichtlinien in den 30 Mitgliedsstaaten der OECD und in vielen weiteren Ländern anerkannt. Sie werden darüber hinaus nicht nur zur Bewertung der Sicherheit von Industriechemikalien verwendet, sondern bilden auch die Basis für die toxikologische Bewertung von Inhaltsstoffen kosmetischer Mittel sowie von Arzneimitteln, Pflanzenschutzmitteln, Bioziden und sogar Lebensmittelzusatzstoffen. Für die Bewertung der biologischen Sicherheit von Medizinprodukten gelten analog die auf ISO-Ebene akzeptierten Methoden.

Die Herbeiführung der geforderten Einstimmigkeit in diesem Prozess ist nur möglich, wenn Aspekte wie Praktikabilität, Kosten, weltweite Verfügbarkeit von Geräten und Materialien, sowie die Brauchbarkeit der Alternativmethode für verschiedene

behördliche Anforderungen belegt sind. Diese Aktivität setzt mindestens ein, oft auch mehrere internationale Expertentreffen voraus, in der von den Mitgliedsstaaten nominierte Vertreter mit den Expertinnen und Experten zusammentreffen, die die neue Methode entwickelt bzw. validiert haben.

Als Validierungsinstitution beteiligt sich die ZEBET nicht nur an vielen dieser Expertentreffen, sondern unterstützt oft als Gastgeberin das OECD- oder ISO-Sekretariat logistisch und fachlich, zum Beispiel bei folgenden Expertentreffen:

- 1994: OECD Orale Toxizität
- 2001: OECD Hautätzung
- 2001: OECD Phototoxizität
- 2006: OECD Inhalative Toxizität
- 2007: ISO Hautreizung
- 2008: OECD Hautreizung

Die Erfahrung hat gezeigt, dass das Zusammenbringen derjenigen, die eine neue Methode nach Jahren der Entwicklung und Validierung genauere kennen, mit Vertreterinnen und Vertretern von Behörden und Industrie, deren Bewertungen sich auf die neuen Methoden stützen müssen, vertrauensbildend ist. Die aufgeführten Expertentreffen haben alle zur Herbeiführung eines Konsens beigetragen.

It is only possible to achieve the required unanimity in this process when aspects like practicability, costs, global availability of equipment and materials and the fitness for use of the alternative method have been proved for various public authority requirements. This process requires one and frequently numerous international expert meetings at which representatives nominated by the member states come together with the experts who have developed and validated the new method.

ZEBET is not only involved as a validation institution in many of these expert meetings. In its capacity as host, it also provides logistic and technical support for the OECD or ISO secretariat, for instance at the following expert meetings:

- 1994: OECD Oral toxicity*
- 2001: OECD Skin corrosion*
- 2001: OECD Phototoxicity*
- 2006: OECD Inhalational toxicity*
- 2007: ISO Skin irritation*
- 2008: OECD Skin irritation*

Experience has shown that meetings between the people who are very familiar with the new method following years of development and validation work and representatives from public authorities and industry, whose assessments must be based on the new methods, create an atmosphere of trust. All the expert meetings listed above ended in a consensus.

Detection methods for marine biotoxins in mussels

At various expert meetings at BfR food chemistry scientists, food hygiene scientists and ZEBET scientists drew up a position paper in 2005 on the analysis of marine biotoxins. BfR recommended that food samples should be examined without animal experiments using chemical-analytical methods and stated that the mouse bioassay had shortcomings as the reference method. This method, which causes great suffering to mice, cannot



Nachweismethoden für marine Biotoxine in Muscheln

In zahlreichen Expertensitzungen im BfR erarbeiteten Fachwissenschaftlerinnen und Fachwissenschaftler aus der Lebensmittelchemie und -hygiene und Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der ZEBET im Jahr 2005 ein Positionspapier zur Analytik mariner Biotoxine. Das BfR empfahl, dass Lebensmittelproben ohne Tierversuche mit

reliably determine whether marine biotoxins are contained in mussels and whether the statutory maximum levels are complied with. Chemical-analytical methods are suitable alternatives and they can offer consumers more effective health protection. Furthermore, they should be given priority over the mouse bioassay for reasons of animal welfare.

The BfR position was confirmed in August 2009 by the European Food Safety Authority (EFSA). This paved the way for developing binding strategies for the control of these toxins in mussels using chemical-analytical methods throughout Europe and for the replacement of the related animal experiment.

chemisch-analytischen Methoden untersucht werden sollten, und erklärte den Maus-Bioassay als Referenzmethode für unzureichend. Mit dieser Methode, die für Mäuse sehr belastend ist, lässt sich nicht sicher bestimmen, ob marine Biotoxine in Muscheln enthalten sind und ob die gesetzlichen Höchstmengen eingehalten werden. Chemisch-analytische Methoden sind geeignete Alternativen, mit denen der gesundheitliche Verbraucherschutz besser gewährleistet werden kann. Darüber hinaus sind sie aus Gründen des Tierschutzes dem Maus-Bioassay vorzuziehen.

Die BfR-Position wurde im August 2009 von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) bestätigt. Damit wurde die Möglichkeit geschaffen, europaweit verbindliche Strategien zur Kontrolle dieser Toxine in Muscheln mit chemisch-analytischen Methoden zu entwickeln und den entsprechenden Tierversuch abzulösen.

Beispiele von Experten Workshops aus dem Jahr 2009

Alternativmethoden bei der Prüfung von BoNT-Arzneimitteln

Botulinum Neurotoxin (BoNT) ist das stärkste bekannte Nervengift und wird bei einer Vielzahl von

Examples of expert workshops from 2009

Alternative methods for testing BoNT medicinal products

Botulinum neurotoxin (BoNT) is the strongest known nerve poison and is used to treat various diseases and in cosmetic surgery. Given the high toxicity of BoNT medicinal products, the exact activity of each batch placed on the market must be determined. This is done using a LD50 activity test in mice. As this test is very painful for the animals, efforts are being made around the world to develop alternatives. At the BoNT expert meeting organised by ZEBET at the end of April 2009, the status of alternative methods for determining the activity of BoNT products was assessed and recommendations drawn up in order to accelerate public authority acceptance. The meeting was attended by representatives of international regulatory authorities,

Erkrankungen sowie in der ästhetischen Medizin eingesetzt. Aufgrund der hohen Toxizität der BoNT-Arzneimittel muss die genaue Aktivität jeder Charge, die auf den Markt gebracht wird, bestimmt werden. Dies geschieht mit Hilfe des LD50-Aktivitätstests in Mäusen. Da dieser Test für die behandelten Tiere sehr qualvoll ist, bemüht man sich weltweit, alternative Methoden zu entwickeln. Auf dem von der ZEBET organisierten BoNT-Expertentreffen Ende April 2009 wurden der Status von Alternativmethoden zur Bestimmung der Aktivität von BoNT-Produkten bewertet und Empfehlungen erarbeitet, um deren behördliche Akzeptanz zu beschleunigen. Beteiligt waren Vertreterinnen und Vertreter internationaler Zulassungsbehörden, Industrie, Validierungszentren, Wissenschaft und Tierschutzverbände. Ein wichtiges Resultat des Expertentreffens war die Etablierung einer „BoNT Expert Working Group“, die sich zukünftig mehrmals im Jahr im BfR treffen wird, um die Implementierung des 3R-Prinzips in der Aktivitätsbestimmung von BoNT-Arzneimitteln aktiv zu fördern. In Zusammenarbeit mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wird die ZEBET die Leitung und Koordination dieser „Working Group“ übernehmen.

Einsatz transgener Tiere für wissenschaftliche Zwecke

Seit 1998 ist ein Anstieg des Tierverbrauchs zu Forschungszwecken zu verzeichnen, der zu einem großen Teil im vermehrten Einsatz von transgenen Tiermodellen begründet ist. Ende Mai 2009 diskutierten Expertinnen und Experten aus sieben europäischen Ländern und aus Australien im Rahmen eines internationalen Workshops im BfR über den Einsatz transgener Tiere in der Forschung. Im Zentrum der Diskussionen standen Möglichkeiten und Strategien, um die steigende Anzahl der genetisch veränderten Versuchstiere zu reduzieren. Die Expertinnen und Experten befassten sich mit Methoden, die Versuche mit transgenen Wirbeltieren zukünftig möglicherweise ersetzen oder reduzieren können. Dazu zählt beispielsweise der Einsatz alternativer Modellorganismen wie der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* oder des Fadenwurms *Caenorhabditis elegans*. Aber auch bestimmte Zellkulturexperimente oder dreidimensionale Gewebekulturen bieten Möglichkeiten, Versuche mit transgenen Tieren zu ersetzen oder zumindest die Anzahl der benötigten Versuchstiere zu verringern. Das

industry, validation centres, the sciences and animal welfare associations. One important outcome of the expert meeting was the setting up of a BoNT Expert Working Group. In future, it is to meet several times a year at BfR in order to actively promote the implementation of the 3R principle for determining the activity of BoNT medicinal products, and then draw up recommendations in order to speed up the acceptance of alternative methods by public authorities. In co-operation with the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM), ZEBET assumes the chair and co-ordination of this working group.

Use of transgenic animals for scientific purposes

The number of animals used for research purposes has been growing since 1998. This is mainly due to the increased use of transgenic animal models. At the end of May 2009 experts from seven European countries and

*Australia discussed the use of transgenic animals in research at an international workshop at BfR. The discussions focused on the opportunities and strategies in order to reduce the growing number of genetically modified laboratory animals. The experts looked at methods for replacing or reducing experiments with transgenic vertebrates in future. They include, for instance, the use of alternative model organisms like the fruit fly *Drosophila melanogaster* or the threadworm *Caenorhabditis elegans*. Some cell culture experiments or three-dimensional tissue cultures also offer opportunities to replace experiments with transgenic animals or to at least reduce the number of laboratory animals required. The experts saw the greatest potential for reducing the numbers of laboratory animals in the near future, not in the complete replacement of transgenic animal models, but in the opportunities for examining individual molecular questions to a greater degree in *in vitro* models, i.e. in cell and tissue cultures. The use of these models would also reduce the number of labora-*

größte Potenzial, um die Versuchstierzahlen in naher Zukunft zu senken, sahen die Expertinnen und Experten nicht im vollständigen Ersatz der transgenen Tiermodelle, sondern in den Möglichkeiten, einzelne molekulare Fragestellungen verstärkt in *in vitro*-Modellen, also in Zell- und Gewebekulturen, zu untersuchen. Der Einsatz dieser Modelle würde auch bei bisher nicht ersetzbaren Tierversuchen die Anzahl der Versuchstiere verringern und deren Leiden vermindern.

Beteiligung an Aus- und Fortbildung

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der ZEBET beteiligen sich auch an der Fortbildung von Wissenschaftlern aus verschiedenen biomedizinischen Bereichen auf dem Gebiet der Alternativmethoden.

Ausbildung zum Toxikologen

Chemikerinnen und Chemiker, Biologinnen und Biologen sowie Medizinerinnen und Mediziner können sich in Deutschland durch Weiterbildung in einem Fachstudiengang der Universität Leipzig oder in Kursen der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie zum Fachtoxikologen ausbilden lassen. Die Vermittlung von Wissen zu Tierversuchsalternativmethoden ist dabei fester Bestandteil

tory animals required and alleviate the suffering of these animals in the case of animal experiments which could not be replaced up to now.

Participation in initial and further training

ZEBET staff members are also involved in the further training of scientists from various biomedical areas in the field of alternative methods.

Training as toxicologists

Chemists, biologists and doctors can qualify as specialist toxicologists by attending a special course at Leipzig University or courses of the German Toxicology Society. Learning about alternatives to animal experiments is a regular part of the course and this knowledge is imparted by ZEBET scientists.

des Lehrangebotes und wird von ZEBET-Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern übernommen.

Fachkenntnisse für Tierversuche

Das Tierschutzgesetz fordert von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, die einen Tierversuch durchführen wollen, tierexperimentelle Fachkenntnisse, die alle Aspekte des Tierschutzes einschließen. Die ZEBET hat in Kooperation mit den Berliner Universitäten und dem Berliner Landesamt für Gesundheit und Soziales (LaGeSo) 1992 einen Weiterbildungskurs ins Leben gerufen, dessen erfolgreiche Teilnahme in Berlin Voraussetzung für die Genehmigung eines Tierversuchsantrages ist. Mittlerweile fordern sämtliche Landesbehörden Expertenwissen von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, die Tierversuche durchführen. Aus diesem Grund hat der Kurs hat über Berlin hinaus – und sogar in Österreich und der Schweiz – so großen Zuspruch gefunden, dass er nun sowohl als reguläres Semesterangebot an der Freien Universität Berlin als auch monatlich als kommerziell organisierte Schulung angeboten wird, letzteres sogar in englischer Sprache. Der Kurs ist zertifiziert von der Deutschen Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS) und findet in Übereinstimmung mit den Richtlinien der europäischen Gesellschaft für Versuchstier-

Specialist knowledge for animal experiments

The German Animal Welfare Act requires each scientist, who wishes to conduct an animal experiment, to possess expert knowledge about animal experiments that covers all aspects of animal welfare including alternative methods. In co-operation with the Berlin universities and the Berlin Land Office for Health and Social Affairs (LaGeSo) ZEBET introduced the first training course in 1992. Today, successful completion of this course is the precondition in Berlin for the approval of an animal experiment application. Meanwhile all LÄNDER authorities in Germany require all scientists who conduct animal experiments to have expert knowledge. This course has since proved so popular beyond Germany and even in Austria and Switzerland that it is now a regular semester offering at the Freie Universität Berlin. It is also run as a commercially organized monthly course and is even held in English. The course is certified by the German Society for Laboratory Animal Science (GV-SOLAS)

kunde FELASA (The Federation of Laboratory Animal Science Associations) und der EU-Richtlinie 86/609/EWG statt.

Trainingskurse für Gastwissenschaftlerinnen und Gastwissenschaftlern

Um den Transfer validierter Alternativmethoden zum Tierversuch, insbesondere im Bereich der behördlich geforderten Tests, zu erleichtern, führen ZEBET-Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in eigenen Laboren Trainingskurse durch und bieten Gastwissenschaftlerinnen und Gastwissenschaftlern Möglichkeiten zum Erlernen von Alternativmethoden. Da die Nachfrage für derartige Trainingskurse in den letzten Jahren deutlich angestiegen ist, bietet die ZEBET in Zusammenarbeit mit der Freien Universität Berlin regelmäßig Kurse in den Räumlichkeiten der Universität an.



and is staged in compliance with the directives of the Federation of Laboratory Animal Science Associations (FELASA) and EU Directive 86/609/EEC.

Training courses for guest scientists

In order to facilitate the transfer of validated alternative methods to animal experiments, particularly in the field of tests required by public authorities, ZEBET scientists run training courses in their own laboratories and offer guest scientists the opportunity to learn about alternative methods. As the demand for these trainings courses has increased substantially in recent years, ZEBET offers – in co-operation with the Free University Berlin – regular courses on the university premises.

Das BfR im Überblick



Fördern Nanopartikel das Entstehen von Allergien? Enthält Apfelsaft gesundheitsschädliches Aluminium? Bei Fragen rund um die gesundheitliche Bewertung von Lebensmitteln, Bedarfsgegenständen und Chemikalien ist das Bundesinstitut für Risikobewertung (kurz BfR) zuständig. Mit seiner Arbeit trägt es maßgeblich dazu bei, dass Lebensmittel, Produkte und der Einsatz von Chemikalien in Deutschland sicherer werden.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung wurde im November 2002 errichtet, um den gesundheitlichen Verbraucherschutz zu stärken. Es ist die wissenschaftliche Einrichtung der Bundesrepublik Deutschland, die Gutachten und Stellungnahmen zu Fragen der Lebens- und Futtermittelsicherheit sowie zur Sicherheit von Stoffen und Produkten erarbeitet. Das Institut nimmt damit eine wichtige Aufgabe bei der Verbesserung des Verbraucher-

The Federal Institute for Risk Assessment at a Glance

Do nanoparticles encourage the development of allergies? Does apple juice contain harmful aluminium? The Federal Institute for Risk Assessment – in short BfR – is responsible for questions to do with all aspects of the health assessment of food, consumer products and chemicals. In its work it makes an important contribution to rendering food, products and chemical use safer in Germany.

The Institute was set up in November 2002 to strengthen consumer health protection. It is the scientific agency of the Federal Republic of Germany which is responsible for preparing expert reports and opinions on food and feed safety as well as on the safety of substances and products. In this context, the Institute plays an important role in improving consumer protection and food safety. It reports to the Federal Ministry of Food, Agricul-

ture and Consumer Protection. Approximately 700 members of staff, including around 250 scientists, are involved in consumer health protection at three BfR locations in Berlin. The institute enjoys independence in respect of its scientific assessments and research.

In our globalised world it is important for the institutions involved in consumer health protection to be part of an international network. BfR is the national Focal Point of the European Food Safety Agency (EFSA) and a partner of the European Chemicals Agency (ECHA). It cooperates with a number of national and international, governmental and non-governmental agencies.

BfR sees itself as the advocate of consumer health protection in a context in which many stakeholders make their voices heard. Based on its science-based risk assessments, it seeks to strengthen consumer health protection. To this end, the Institute offers policy advice, participates in national and international agen-

schutzes und der Lebensmittelsicherheit wahr. Es gehört zum Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz. Rund 700 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, darunter etwa 250 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, arbeiten an drei Standorten des BfR in Berlin für den gesundheitlichen Verbraucherschutz. In seiner wissenschaftlichen Bewertung und Forschung ist das Institut unabhängig.

In unserer globalisierten Welt ist es für die Institutionen des gesundheitlichen Verbraucherschutzes wichtig, international vernetzt zu sein. Das BfR ist der nationale Ansprechpartner der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) sowie ein Partner der Europäischen Behörde für Chemikaliensicherheit (ECHA) und kooperiert mit einer Vielzahl nationaler und internationaler, staatlicher und nichtstaatlicher Einrichtungen.

Das BfR versteht sich als Anwalt für den gesundheitlichen Verbraucherschutz, einem Bereich, in dem viele Akteure ihre Stimme erheben. Sein Ziel ist es, gestützt auf seine wissenschaftsbasierten Risikobewertungen den gesundheitlichen Verbraucherschutz zu stärken. Dabei bedient sich das Institut der Politikberatung, der nationalen und internationalen Gremienarbeit und der Verbraucherinformation. Ein wichtiger Baustein

seiner Risikobewertung sind auch die verschiedenen Formen der Kommunikation über Risiken, die das BfR mittels verschiedener Projekte und Veranstaltungen anbietet.

Durch die Qualität seiner Arbeit, durch seine wissenschaftliche Unabhängigkeit und die Transparenz seiner Bewertung wurde das Institut national und international zu einem anerkannten Akteur und wichtigen Impulsgeber für den gesundheitlichen Verbraucherschutz, auf dessen Urteil der Verbraucher vertrauen kann.



cies and disseminates consumer information. The various forms of risk communication that BfR adopts in its numerous projects and events are an important part of its risk assessment, too.

Thanks to the high standard of its work, its scientific independence and its transparent assessments, the Institute has become a recognised player and important driver of consumer health protection on the national and international stage. Consumers know they can trust its judgements.

Anhang Annex

Literaturliste ZEBET 1989 bis 2009, sortiert nach Themen

List of ZEBET literature 1989-2009 by topic

1. Aufgabenbereiche der Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET)

Areas of work of the Centre for Documentation and Evaluation of Alternatives to Animal Experiments (ZEBET)

1. Spielmann H, Grune B, Liebsch M, Vogel R (2008) Mission and Accomplishments of ZEBET, the National Centre for Alternatives in Germany. AATEX 14: 41-46
2. Sauer UG, Spielmann H, Rusche B (2005) Fourth EU report on the statistics on the number of animals used for scientific purposes in 2002 – Trends, problems, conclusions. ALTEX 22: 59-67
3. Spielmann H (2005) Progress in Establishing in Vitro Alternatives to Animal Experiments – Ethical and Scientific Challenges. AATEX 11: 89-100
4. Sauer UG, Spielmann H, Rusche B (2004) Third EU report on the statistics on animals used for experimental and other scientific purposes: Trends, problems, conclusions. ATLA 32: 309-317
5. Luy J, Grune B (2003) Workshop-report: Classes of 'protection of animals' concept in schools. ALTEX 20: 40-42
6. Sauer UG, Spielmann H, Rusche B (2003) Dritter EU-Bericht über die Anzahl verwendeter Versuchstiere – Tendenzen, Probleme, Schlussfolgerungen. Third statistical report on the numbers of laboratory animals used in the European Union – Tendencencies, problems, decisions. ALTEX 20 120-123
7. Spielmann H (2003) The future of animal experiments in nutrition research. Forum Nutr 56: 297-299
8. Spielmann H (2002) A chair on alternatives? ALTEX 19: 69-73
9. Spielmann H, Grune B, Ott T, Schnädelbach D, Olejniczak K, Schwaning M, Cußler K, Mettenleiter T, Ahl R (1998) Möglichkeiten des Einsatzes von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch bei der Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln. Bundesgesundheitsblatt 41: 422-429
10. Spielmann H (1997) Fromme Wünsche helfen nicht. Berliner Ärzte 5: 3
11. Spielmann H (1997) Animal alternatives in Germany. Science 276: 19
12. Spielmann H (1997) EU-Recht erfordert Novellierung des Tierschutzgesetzes. Biospektrum 3: 20
13. Grune-Wolff B, Hantke B, Spielmann H (1996) Transgene Tiere und gentechnisch veränderte Zellen als Alternativmethoden zum Tierversuch. Bundesgesundheitsblatt Sonderheft Dez: 41-43
14. Grune-Wolff B, Spielmann H (1995) Tierversuche in der veterinärmedizinischen mikrobiologischen Diagnostik in Deutschland. ALTEX 12: 201-202
15. Rusche B, Spielmann H (1994) Letter to the editor. ATLA 22: 512
16. Spielmann H (1994) Aufstellungssystematik des Archivs für Tier- Natur- und Umweltschutz. ALTEX 11: 164-165
17. Spielmann H (1993) Government initiatives to change the German animal protection act. ATLA 21: 384-385
18. Spielmann H (1989) Die Zentrale Erfassungs- und Bewertungsstelle für Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch. Bundesgesundheitsblatt 32: 363

2. Konzepte zur Entwicklung und Anerkennung von Alternativmethoden

Concepts for the development and recognition of alternative methods

1. Maurici D, Barlow S, Benford D, Dybing E, Halder M, Louhimies S, Holloway M, Lacerda A, Mantovani A, Meyer O, Pratt I, Morton D, Seinen W, Spielmann H, LeNeindre P (2008) Overview of the test requirements in the area of food and feed safety. AATEX 14: 779-783
2. Robinson S, Basketter D, Bussi R, Coenen J, Connolly P, Elvig-Jorgensen SG, Hermans H, Hoffmeister A, Lacerda A, Linge JP, Spielmann H, Torok M, van der Valk J, Watson T (2008) Dissemination strategies: How do they influence the uptake of the new Three Rs methods across laboratories and other boundaries? A report of a workshop held by the European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing (EPAA) Working Group 3. ATLA 36: 453-458
3. Balls M, Amcoff P, Bremer S, Casati S, Coecke S, Clothier R, Combes R, Corvi R, Curren R, Eskes C, Fentem J, Gribaldo L, Halder M, Hartung T, Hoffmann S, Schectman L, Scott L, Spielmann H, Stokes W, Tice R, Wagner D, Zuang V (2006) The principles of weight of evidence validation of test methods and testing strategies – The report and recommendations of ECVAM workshop 58. ATLA 34: 603-620
4. Box RJ (2006) Replacement of dogs as research animals for the approval testing of plant protection products. ALTEX 23: 24-27

5. Hess P, Grune B, Anderson DB, Aune T, Botana LM, Caricato P, van Egmond HP, Halder M, Hall S, Lawrence JF, Moffat C, Poletti R, Richmond J, Rossini GP, Seamer C, Vilageliu JS (2006) Three Rs Approaches in Marine Biotoxin Testing – ECVAM Workshop Report 55. ATLA 34: 193-224
6. Spielmann H, Box R (2006) The dog as second test species for the toxicological evaluation of pesticides – International status. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 372: 133
7. Box RJ, Spielmann H (2005) Use of the dog as non-rodent test species in the safety testing schedule associated with the registration of crop and plant protection products (pesticides): Present status. Arch Toxicol 79: 615-626
8. Spielmann H, Gerner I, Hoefler T, Liebsch M, Herzler M (2005) Regulatory use of (Q)SARs in toxicological hazard assessment strategies. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 371: R134
9. Spielmann H (2005) Predicting the risk of developmental toxicity from in vitro assays. Toxicol Appl Pharmacol 207: 375-380
10. Genschow E, Seiler A, Spielmann H (2004) Considering the test performance for three class data using linear discriminant analysis: A case study. ATLA 32: 713-723
11. Gerner I, Spielmann H, Hoefler T, Liebsch M, Herzler M (2004) Regulatory use of (Q)SARs in toxicological hazard assessment strategies. SAR QSAR Environ Res 15: 359-366
12. Hoefler T, Gerner I, Gundert-Remy U, Liebsch M, Schulte A, Spielmann H, Vogel R, Wettig K (2004) Animal testing and alternative approaches for the human health risk assessment under the proposed new European chemicals regulation. Arch Toxicol 78: 549-564
13. Spielmann H (2004) Predicting The risk of developmental toxicity from In vitro assays. Toxicol Appl Pharmacol 197: 163-164
14. Spielmann H, Gerner I, Hoefler T, Liebsch M, Herzler M (2004) Regulatory use of (Q)SARs in toxicological hazard assessment. ALTEX 21: 178-179
15. Liebsch M, Spielmann H, Koeter HBWM (2003) In vitro alternatives accepted as new OECD test guidelines: A result of validation and careful international commenting. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 367: R168
16. Spielmann H (2003) Validation and regulatory acceptance of new carcinogenicity tests. Toxicol Pathol 31: 54-59
17. Balls M, Bogni A, Bremer S, Casati S, Coecke S, Eskes C, Prieto P, Sabbioni E, Worth A, Zuang V, Barratt M, Blaauboer B, Botham P, Combes R, Doehmer J, Fentem J, Liebsch M, Spielmann H (2002) Alternative (non-animal) methods for chemicals testing: Current status and future prospects – Overview. ATLA 30: ii-iii
18. Miethé G (2002) Possibilities of replacing and reducing animal tests in the pharmacopoeias: An evaluation of unused methods and proposals for change. ATLA 30: 229-240
19. Miethé G, Sponer G (2002) The development and approval of alternative methods to bioassays used for quality assurance, a challenge for the pharmaceutical industry and the authorities. ALTEX 19: 115-121
20. Spielmann H (2002) Animal use in the safety evaluation of chemicals: Harmonization and emerging needs. ILAR J 43 Suppl: S11-S17
21. Stitzel KA, Spielmann H, Griffin G (2002) The international symposium on regulatory testing and animal welfare: Recommendations on best scientific practices for acute systemic toxicity testing. ILAR J 43 Suppl: S108-S111
22. Spielmann H, Gerbracht U (2001) The use of dogs as second species in regulatory testing of pesticides – Part II: Subacute, subchronic and chronic studies in the dog. Arch Toxicol 75: 1-21
23. Spielmann H, Liebsch M (2001) Current Validation Studies on Alternatives to animal Experiments in Europe. AATEX 7: 81-89
24. van der Valk J, Stamatii A, Spielmann H, Blaauboer B (2001) Eleventh International Workshop on In Vitro Toxicology – 25-28 October 2000 Pueblo Acantilado, El Campello (Alicante), Spain. Toxicol In Vitro 15: 261-262
25. Balls M, Berg N, Bruner LH, Curren RD, de Silva O, Earl LK, Esdaile DJ, Fentem JH, Liebsch M, Ohno Y, Prinsen MK, Spielmann H, Worth AP (1999) Eye irritation testing: The way forward – The report and recommendations of ECVAM Workshop 34. ATLA 27: 53-71
26. Spielmann H (1999) Fortschritte bei der Reduktion behördlich vorgeschriebener Tierversuche in der Toxikologie. Bioforum 10: 606-609
27. Spielmann H (1999) Alternatives to the Draize eye test: Current status of validation and acceptance in Europe. ALTEX 16: 171-172
28. Gerbracht U, Spielmann H (1998) The use of dogs as second species in regulatory testing of pesticides. I. Interspecies comparison. Arch Toxicol 72: 319-329
29. Spielmann H, Liebsch M, Reinhardt C (1998) ERGATT/ECVAM Workshop on Acceptance of Validated Alternative Methods: Amden III. ALTEX 15: 18-22

30. Tichias K, Fentem J, Basketter D, Botham P, Brooker P, Bruner L, Evans P, Fairhurst S, Fassold E, Fielder R, Gerberick F, Harvey P, Koeter H, Parsons P, Schleder E, Shannon D, Spielmann H (1998) Progress in toxicological testing: Reduction and refinement issues – Recommendations from a Joint UK Government/ECVAM Meeting. *ATLA* 26: 619-627
31. Todd M, Garthoff B, Bernhardt W, Bode G, Farr S, Kolar R, Lumley C, Pieters M, Rogiers V, Sauer U, Spielmann H, Straus J, Warngard L (1998) Issues relating to the release of proprietary information and data for use in the validation of alternative methods. *ATLA* 26: 13-20
32. Zarnow K, Spielmann H (1998) Möglichkeiten zur Reduzierung oder zum Ersatz von Tierversuchen die in DIN-Normen vorgeschrieben sind. Reduction and replacement of animal tests required in standards for safety testing. *ALTEX* 15: 129-140
33. Gruber FP, Spielmann H (1996) Replacement of the frog test in physiology teaching by the myograph: Practical validation in Germany. *ALTEX* 13: 190-194
34. Spielmann H (1996) Unterschiedliche Konzepte der toxikologischen Risikobewertung bei der Anwendung von Tierversuchen und in vitro Methoden. Different concepts for risk assessment have to be applied if the data are derived from testing in animals or from testing in vitro. *ALTEX* 13: 140-143
35. Spielmann H (1996) A German Study on "the use of dogs as the second species in regulatory testing of pesticides". *ATLA* 24: 609-610
36. Spielmann H, Reinhardt C (1996) OECD is accepting test guidelines for validated in vitro toxicity tests in 1996. *ALTEX* 13: 167-174
37. Balls M, De Klerck W, Baker F, von Beek M, Bouillon C, Bruner L, Carstensen J, Chamberlain M, Cottin M, Curren R, Dupuis J, Fairweather F, Faure U, Fentem J, Fisher C, Galli C, Kemper F, Knaap A, Langley G, Loprieno G, Loprieno N, Pape W, Pechovitch G, Spielmann H, Ungar C, White I, Zuang V (1995) Development and validation of non-animal tests and testing strategies: The identification of a coordinated response to the challenge and the opportunity presented by the sixth amendment of the cosmetics directive (76/768/EEC). *ATLA* 23: 398-409
38. Balls M, Goldberg AM, Fentem JH, Broadhead CL, Burch RL, Festing MF, Frazier JM, Hendriksen CF, Jennings M, van der Kamp MD, Morton DB, Rowan AN, Russell C, Russell WM, Spielmann H, Stephens ML, Stokes WS, Straughan DW, Yager JD, Zurlo J, van Zutphen BF (1995) The three Rs: The way forward: The report and recommendations of ECVAM Workshop 11. *ATLA* 23: 838-866
39. Balls M, Blaauboer B, Fentem J, Bruner L, Combes R, Ekwai B, Fiedler RJ, Guilouzo A, Lewis RW, Lovell DP, Reinhardt CA, Repetto G, Sladowski D, Spielmann H, Zucco F (1995) Practical aspects of the validation of toxicity test procedures. The report and recommendations of ECVAM Workshop 5. *ATLA* 23: 129-147
40. Curran R, Southey J, Spielmann H, Liebsch M, Fentem J, Balls M (1995) The role of prevalidation in the development, validation and acceptance of alternative methods. *ATLA* 23: 211-217
41. Fentem J, Prinsen MK, Spielmann H, Walum E, Botham PA (1995) Validation – Lessons learned from practical experience. *Toxicol In Vitro* 9: 857-862
42. Gunzel P, Halle W (1995) Bemerkungen zur Arbeit von W. Halle und H. Spielmann in *ALTEX* 11, 1994, 148-154 Zur Qualität der Vorhersage der akuten Toxizität (LD50) aus der Zytotoxizität (IC50x) für eine Gruppe von 26 Neurotropika aufgrund der Daten des "Erweiterten Registers der Zytotoxizität". *ALTEX* 12: 104-107
43. Hartung T, Spielmann H (1995) Der lange Weg zur validierten Ersatzmethode. The sophisticated process of validation. *ALTEX* 12: 98-103
44. Liebsch M, Spielmann H (1995) Von Menschen und Mäusen, Ersatz der Aszitesmaus zur Produktion monoklonaler Antikörper in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt* 38: 227-231
45. Blaauboer B, Balls M, Bianchi V, Bolcsfoldi G, Guilouzo A, Moore GA, Odland L, Reinhardt C, Spielmann H, Walum E (1994) The ECITTS integrated toxicity testing scheme: the application of in vitro test systems to the hazard assessment of chemicals. *Toxicol In Vitro* 8: 845-846
46. Walum E, Balls M, Bianchi V, Blaauboer B, Bolcsfoldi G, Guilouzo A, Moore GA, Odland L, Reinhardt C, Spielmann H (1992) ECITTS: An integrated approach to the application of in vitro test systems to the hazard assessment of chemicals. *ATLA* 20: 406-439
47. Balls M, Blaauboer B, Brusik D, Frazier J, Lamp D, Pemberton M, Reinhardt C, Roberfroid M, Rosenkranz H, Schmid B, Spielmann H, Stammati AL, Walum E (1990) Report and recommendations of the CAAT/ERGATT workshop on the validation of toxicity test procedures. *ATLA* 18: 313-337
48. Balls M, Botham P, Cordier A, Fumero S, Kayser D, Koeter H, Koundkijan P, Lindauist NG, Meyer O, Pioda L, Reinhardt C, Rozemond H, Smyrniotis T, Spielmann H, von Looy H, van der Venne MT, Walum E (1990) Report and recommendations of an international workshop on promotion of the regulatory acceptance of validated non-animal toxicity test procedures. *ATLA* 18: 339-344

3. Alternativmethoden in der Toxikologie

Alternative methods in toxicology

- Berube K, Aufderheide M, Breheny D, Clothier R, Combes R, Duffin R, Forbes B, Gaca M, Gray A, Hall I, Kelly M, Lethem M, Liebsch M, Merolla L, Morin JP, Seagrave J, Swartz MA, Tetley TD, Umachandran M (2009) In vitro models of inhalation toxicity and disease. The report of a FRAME workshop. *ATLA* 37: 89-141
- Buesen R, Genschow E, Slawik B, Visan A, Spielmann H, Luch A, Seiler A (2009) Embryonic stem cell test remastered: Comparison between the validated EST and the new molecular FACS-EST for assessing developmental toxicity in vitro. *Toxicol Sci* 108: 389-400
- Marx-Stoelting P, Adriaens E, Ahr HJ, Bremer S, Garthoff B, Gelbke HP, Piersma A, Pellizzer C, Reuter U, Rogiers V, Schenk B, Schwengberg S, Seiler A, Spielmann H, Steemans M, Stedman, DB, Vanparys P, Vericat JA, Verwei M, van der Water F, Weimer M, Schwarz M (2009) A review of the implementation of the embryonic stem cell test (EST). The report and recommendations of an ECVAM/ReProTect Workshop. *ATLA* 37: 313-328
- Scott L, Eskes C, Hoffmann S, Adriaens E, Alepee N, Bufo M, Clothier R, Facchini D, Fallor C, Guest R, Harbell J, Hartung T, Kamp H, Varlet BL, Meloni M, McNamee P, Osborne R, Pape W, Pfannenbecker U, Prinsen M, Seaman C, Spielmann H, Stokes W, Trouba K, Berge CV, Goethem FV, Vassallo M, Vinardell P, Zuang V (2009) A proposed eye irritation testing strategy to reduce and replace in vivo studies using Bottom-Up and Top-Down approaches. *Toxicol In Vitro*
- Trauer S, Patzelt A, Otberg N, Knorr F, Rozycki C, Balizs G, Buttemeyer R, Linscheid M, Liebsch M, Lademann J (2009) Permeation of topically applied caffeine through human skin – A comparison of in vivo and in vitro data. *Br J Clin Pharmacol* 68: 181-186
- Pauluhn J, Hahn A, Spielmann H (2008) Assessment of early acute lung injury in rats exposed to aerosols of consumer products: attempt to disentangle the "Magic Nano" conundrum. *Inhal Toxicol* 20: 1245-1262
- Schafer-Korting M, Bock U, Diembeck W, Dusing HJ, Gamer A, Haltner-Ukomadu E, Hoffmann C, Kaca M, Kamp H, Kersen S, Kietzmann M, Korting HC, Krachter HU, Lehr CM, Liebsch M, Mehling A, Muller-Goymann C, Netzlauff F, Niedorf F, Rubbelke MK, Schafer U, Schmidt E, Schreiber S, Spielmann H, Vuia A, Weimer M (2008) The use of reconstructed human epidermis for skin absorption testing: Results of the validation study. *ATLA* 36: 161-187
- Spielmann H, Vogel R (2008) The extended 1-generation study (OECD 415), as a replacement of the mammalian 2-generation study (OECD 416). *AAATEX* 14: 795-798
- Spielmann H, Grune B, Liebsch M, Seiler A, Vogel R (2008) Successful validation of in vitro methods in toxicology by ZEBET, the National Centre for Alternatives in Germany at the BfR (Federal Institute for Risk Assessment). *Exp Toxicol Pathol* 60: 225-233
- Spielmann H (2008) Developmental and reproductive toxicity testing: Animal studies are not predictive for humans. *ATLA* 36: 715-716
- Kandarova H, Richter A, Liebsch M, Lademann J (2007) Stratium corneum architecture of reconstructed human skin models monitored by fluorescent confocal laser scanning microscopy. *Laser Phys Lett* 4: 308-311
- Kejlova K, Jirova D, Bendova H, Kandarova H, Weidenhoffer Z, Kolarova H, Liebsch M (2007) Phototoxicity of bergamot oil assessed by in vitro techniques in combination with human patch tests. *Toxicol In Vitro* 21: 1298-1303
- Spielmann H, Hoffmann S, Liebsch M, Botham P, Fentem JH, Eskes C, Roguet R, Cotovio J, Cole T, Worth A, Heylens J, Jones P, Robles C, Kandarova H, Gamer A, Remmele M, Curren R, Raabe H, Cockshott A, Gerner I, Zuang V (2007) The ECVAM international validation study on in vitro tests for acute skin irritation: Report on the validity of the EPISKIN and EpiDerm assays and on the Skin Integrity Function Test. *ATLA* 35: 559-601
- Brendler-Schwaab S, Kasper P, Aeby P, Epe B, Frotschl R, Gocke E, Hertel C, Kirchner S, Liebsch M, Meurer K, Plappert-Helbig U, Schmidt E (2006) New aspects of photogenotoxicity testing: Prevalidation of the photo-micronucleus test and the photo-comet assay. *Mutagenesis* 21: 277-278
- Buesen R, Kaltenhauser J, Genschow E, Visan A, Slawik B, Schlechter K, Becker K, Spielmann H, Seiler A (2006) Establishing predictive molecular markers of differentiation as toxicological endpoints in the embryonic stem cell test (EST). *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 372: 130

16. Herzler M, Spielmann H, Gerner I, Liebsch M, Hoefler T (2006) Use of in vitro data and (Q)SARs to classify eye irritating chemicals in the EU – Experience at the BfR. *ALTEX* 23 Suppl: 239-245
17. Kandarova H, Liebsch M, Spielmann H, Genschow E, Schmidt E, Traue D, Guest R, Whittingham A, Warren N, Gamer AO, Remmele M, Kaufmann T, Wittmer E, De Wever B, Rosdy M (2006) Assessment of the human epidermis model SkinEthic RHE for in vitro skin corrosion testing of chemicals according to new OECD TG 431. *Toxicol In Vitro* 20: 547-559
18. Kandarova H, Richter H, Liebsch M, Lademann J (2006) Stratum corneum architecture of reconstructed human skin models monitored by fluorescent confocal laser scanning microscopy. *Laser Phys Lett* 4: 308-311
19. Kandarova H, Kejljova K, Jirova D, Bendova H, Tharmann J, Traue D, Spielmann H, Liebsch M (2006) ECVAM feasibility study: Can the pre-validated in vitro skin model phototoxicity assay be upgraded to quantify phototoxic potency of topical phototoxins? *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 372: 131
20. Kandarova H, Liebsch M, Schmidt E, Genschow E, Traue D, Spielmann H, Meyer K, Steinhoff C, Tornier C, De Wever B, Rosdy M (2006) Assessment of the skin irritation potential of chemicals by using the SkinEthic reconstructed human epidermal model and the common skin irritation protocol evaluated in the ECVAM skin irritation validation study. *ATLA* 34: 393-406
21. Schaefer-Korting M, Bock U, Gamer A, Haberland A, Haltner-Ukomadu E, Kaca M, Kamp H, Kietzmann M, Korting HC, Krachter HU, Lehr CM, Liebsch M, Mehling A, Netzlaff F, Niedorf F, Rubbelke MK, Schafer U, Schmidt E, Schreiber S, Schroder KR, Spielmann H, Vuia A (2006) Reconstructed human epidermis for skin absorption testing: Results of the German prevalidation study. *ATLA* 34: 283-294
22. Seiler A, Buesen R, Hayess K, Schlechter K, Visan A, Genschow E, Slawik B, Spielmann H (2006) Current status of the embryonic stem cell test: the use of recent advances in the field of stem cell technology and gene expression analysis. *ALTEX* 23 Suppl: 393-399
23. Seiler A, Buesen R, Visan A, Spielmann H (2006) Use of murine embryonic stem cells in embryotoxicity assays: The embryonic stem cell test. *Methods Mol Biol* 329: 371-395
24. Spielmann H, Seiler A, Bremer S, Hareng L, Hartung T, Ahr H, Faustmann E, Haas U, Moffat GJ, Nau H, Vanparys P, Piersma A, Sintes JR, Stuart J (2006) The practical application of three validated in vitro embryotoxicity tests. The report and recommendations of an ECVAM/ZEBET workshop (ECVAM workshop 57). *ATLA* 34: 527-538
25. Spielmann H, Vogel R (2006) REACH testing requirements must not be driven by reproductive toxicity testing. *ATLA* 34: 365-366
26. Trauer S, Kandarova H, Schmidt E, Traue D, Schaefer U, Lehr CM, Liebsch M (2006) In vitro skin absorption of butyl methoxydibenzoylmethane determined in human epidermis and in a reconstituted human epidermis model. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 372: 130
27. Vuia A, Bock U, Diembeck W, Dusing HJ, Gamer AO, Haltner-Ukomadu E, Hoffmann C, Kaca M, Kamp HG, Kersen S, Kietzmann M, Korting HC, Krachter HU, Lehr CM, Liebsch M, Mehling A, Muller-Goymann C, Netzlaff F, Niedorf F, Rubbelke MK, Schafer UF, Schmidt E, Spielmann H, Weimer M, Schaefer-Korting M (2006) Skin absorption testing via reconstructed human epidermis – Results of the German validation study. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 372: 130
28. Aufderheide M, Costa DL, Devlin R, Feron V, Harkema JR, Hayashi Y, Pauluhn J, Spielmann H (2005) Experimental assessment of the toxicological effects of inhaled complex mixtures on the respiratory system, 23-25 April 2005, Barcelona, Spain. Summary and conclusions of the review committee. *Exp Toxicol Pathol* 57 Suppl 1: 239-243
29. Bremer S, Cortvrindt R, Daston G, Eletti B, Mantovani A, Maranghi F, Pelkonen O, Ruhdel I, Spielmann H (2005) Reproductive and developmental toxicity. *ATLA* 33 Suppl 1: 183-209
30. Eskes C, Bessou S, Bruner L, Curren R, Harbell J, Jones P, Kreiling R, Liebsch M, McNamee P, Pape W, Prinsen MK, Seidle T, Vanparys P, Worth A, Zuang V (2005) Eye irritation. *ATLA* 33 Suppl 1: 47-81
31. Gerner I, Liebsch M, Spielmann H (2005) Assessment of the eye irritating properties of chemicals by applying alternatives to the Draize rabbit eye test: The use of QSARs and in vitro tests for the classification of eye irritation. *ATLA* 33: 215-237
32. Kandarova H, Liebsch M, Gerner I, Schmidt E, Genschow E, Traue D, Spielmann H (2005) The EpiDerm test protocol for the upcoming ECVAM validation study on in vitro skin irritation tests – An assessment of the performance of the optimised test. *ATLA* 33: 351-367
33. Kandarova H, Liebsch M, Spielmann H, Genschow E, Schmidt E, Traue D, Guest R, Whittingham A, Warren N, Garner AO, Remmele M, Kaufmann T, Wittmer E, De Wever B (2005) Assessment of the human epidermis model skinethic RHE (TM) for in vitro skin corrosion testing according to OECD TG 431. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 371: R124
34. Liebsch M, Botham P, Fentem J, Heylings J, Roguet R, Hartung T, Eskes C, Hoffmann S, Cole T, Worth A, Zuang V, Spielmann H (2005) The ECVAM validation study of three in vitro methods for acute skin irritation – Interim report of the validation management team. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 371: R124
35. Liebsch M, Spielmann H, Pape W, Krul C, Deguercy A, Eskes C (2005) UV-induced effects. *ATLA* 33 Suppl 1: 131-146
36. Schlechter K, Buesen R, Slawik B, Spielmann H, Seiler A (2005) Replacement of fetal calf serum in the embryonic stem cell test. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 371: R126
37. Schleder E, Genschow E, Spielmann H, Stropp G, Kayser D (2005) Oral acute toxic class method: A successful alternative to the oral LD50 test. *Regul Toxicol Pharmacol* 42: 15-23
38. Schreiber S, Mahmoud A, Vuia A, Rubbelke MK, Schmidt E, Schaller M, Kandarova H, Haberland A, Schafer UF, Bock U, Korting HC, Liebsch M, Schafer-Korting M (2005) Reconstructed epidermis versus human and animal skin in skin absorption studies. *Toxicol In Vitro* 19: 813-822
39. Schreiber S, Haberland A, Maia CS, Schaller M, Korting HC, Schimke I, Liebsch M, Schaefer-Korting M (2005) The impact of skin viability on drug metabolism and permeation – Bovine serum albumin toxicity on keratinocytes. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 371: R92
40. Zuang V, Alonso MA, Botham PA, Eskes C, Fentem J, Liebsch M, van de Sandt JJ (2005) Skin irritation and corrosion. *ATLA* 33 Suppl 1: 35-46
41. Buesen R, Visan A, Slawik B, Schlechter K, Genschow E, Spielmann H, Seiler A (2004) Improving the embryonic stem cell test (EST) by establishing molecular endpoints: A prevalidation study. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 369: R112
42. Buesen R, Visan A, Genschow E, Slawik B, Spielmann H, Seiler A (2004) Trends in improving the embryonic stem cell test (EST), an overview. *ALTEX* 21: 15-22
43. Buesen R, Visan A, Slawik B, Schlechter K, Genschow E, Spielmann H, Seiler A (2004) Current improvements in the embryonic stem cell test (EST). *ALTEX* 21: 145
44. Genschow E, Spielmann H, Scholz G, Pohl I, Seiler A, Clemann N, Bremer S, Becker K (2004) Validation of the embryonic stem cell test in the international ECVAM validation study on three in vitro embryotoxicity tests. *ATLA* 32: 209-244
45. Kandarova H, Liebsch M, Genschow E, Gerner I, Traue D, Slawik B, Spielmann H (2004) Optimisation of the EpiDerm test protocol for the upcoming ECVAM validation study on in vitro skin irritation tests. *ALTEX* 21: 107-114
46. Kandarova H, Liebsch M, Spielmann H, Genschow E, Schmidt E, Guest R, Whittingham A, Warren N, Gamer AO, Remmele M, Kaufmann T, Wittmer E, De Wever B (2004) Assessment of the human epidermis model Skin Ethic RHETM for in vitro skin corrosion testing according to OECD TG 431. *ALTEX* 21: 160-161
47. Liebsch M, Botham P, Fentem JH, Heylings JR, Roguet R, Hartung T, Eskes C, Hoffmann S, Cole T, Worth A, Zuang V, Spielmann H (2004) The ECVAM validation study of three in vitro methods for acute skin irritation – Interim Report of the validation Management Team. *ALTEX* 21: 165
48. Piersma A H, Genschow E, Verhoef A, Spanjersberg MQ, Brown NA, Brady M, Burns A, Clemann N, Seiler A, Spielmann H (2004) Validation of the postimplantation rat whole-embryo culture test in the international ECVAM validation study on three in vitro embryotoxicity tests. *ATLA* 32: 275-307
49. Schlechter K, Buesen R, Slawik B, Spielmann H, Seiler A (2004) Reduction and replacement of fetal calf serum in the embryonic stem cell test. *ALTEX* 21: 176
50. Seiler A, Visan A, Buesen R, Genschow E, Spielmann H (2004) Improvement of an in vitro stem cell assay for developmental toxicity: the use of molecular endpoints in the embryonic stem cell test. *Reprod Toxicol* 18: 231-240
51. Spielmann H, Genschow E, Brown NA, Piersma AH, Verhoef A, Spanjersberg MQ, Huuskonen H, Paillard F, Seiler A (2004) Validation of the rat limb bud micromass test in the international ECVAM validation study on three in vitro embryotoxicity tests. *ATLA* 32: 245-274
52. Spielmann H (2004) Is it possible to predict teratogenicity with in vitro tests? *Eur J Pharm Sci* 23: S29-S30
53. Buesen R, Visan A, Slawik B, Schlechter K, Genschow E, Spielmann H, Seiler A (2003) Verbesserung des Embryonalen Stammzelltests (EST) I: Etablierung molekularer Endpunkte für die Entwicklung in Herzmuskelzellen. *ALTEX* 20: 164
54. Buesen R, Seiler A, Visan A, Slawik B, Genschow E, Spielmann H (2003) Improving the embryonic stem cell test (EST) by standardizing protocols

- for development into nerve and cartilage tissue. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 367: R161
55. Genschow E, Seiler A, Spielmann H (2003) Vorhersage der embryotoxischen Eigenschaften von Arzneistoffen und Chemikalien im embryonalen Stammzelltest (EST). *ALTEX* 20: 172
 56. Holzhuetter HG, Genschow E, Diener W, Schlede E (2003) Dermal and inhalation acute toxic class methods: Test procedures and biometric evaluations for the Globally Harmonized Classification System. *Arch Toxicol* 77: 243-254
 57. Kaltenhaeuser J, Genschow E, Becker K (2003) Use of quantitative gene expression data to detect embryotoxic effects on mouse embryonic stem cells. *ALTEX* 20: 178
 58. Kandarova H, Liebsch M, Spielmann H (2003) Untersuchungen zur Entwicklung eines gemeinsamen Testprotokolls für die Hautmodelle EPISKIN und EpiDerm im Rahmen der geplanten ECVAM Validierung von in vitro Hautirritationstests. *ALTEX* 20: 179
 59. Liebsch M, Kandarova H, Slawik B, Jirová D, Kejlová K, Spielmann H (2003) ECVAM Machbarkeitsstudie: Kann der prävalidierte in vitro Hautmodell-Phototoxizitätstest zum Test für die Wirkungsstärke (Potenz) topischer Phototoxine ausgebaut werden? *ALTEX* 20: 186
 60. Luber P, Bartelt E, Genschow E, Wagner J, Hahn H (2003) Comparison of broth microdilution, E Test, and agar dilution methods for antibiotic susceptibility testing of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *J Clin Microbiol* 41: 1062-1068
 61. Seiler A, Buesen R, Visan A, Slawik B, Genschow E, Spielmann H (2003) In vitro Embryotoxizitätstestsprüfungen in embryonalen Stammzellen der Maus. *ALTEX* 20: 200
 62. Visan A, Buesen R, Slawik B, Schlechter K, Spielmann H, Seiler A (2003) Verbesserung des Embryonalen Stammzelltests (EST) II: Differenzierung in spezifische Gewebe und Etablierung entwicklungsspezifischer, molekularer Endpunkte. *ALTEX* 20: 205-206
 63. Buesen R, Seiler A, Pohl I, Visan A, Genschow E, Spielmann H (2002) Improving the embryonic stem cell test (EST) by establishing molecular endpoints of tissue specific development. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 365: R132
 64. Buesen R, Seiler A, Visan A, Pohl I, Genschow E, Spielmann H (2002) Improving the embryonic stem cell test (EST) by establishing molecular endpoints of tissue-specific development. *Reprod Toxicol* 16: 426-427
 65. Genschow E, Scholz G, Brown N, Piersma A, Brady M, Clemann N, Huuskonen H, Paillard F, Bremer S, Becker K, Spielmann H (2002) Development of prediction models for three in vitro embryotoxicity tests in an ECVAM validation study. *In Vitro Mol Toxicol* 13: 51-66
 66. Genschow E, Spielmann H, Scholz G, Seiler A, Brown N, Piersma A, Brady M, Clemann N, Huuskonen H, Paillard F, Bremer S, Becker K (2002) The ECVAM international validation study on in vitro embryotoxicity tests: Results of the definitive phase and evaluation of prediction models. *European Centre for the Validation of Alternative Methods. ATLA* 30: 151-176
 67. Genschow E, Spielmann H, Scholz G, Seiler A, Clemann N, Bremer S, Becker K (2002) Validation study of the embryonic stem cell test (Est) In the international ecvam validation study on in vitro embryotoxicity tests. *Reprod Toxicol* 16: 428
 68. Gribaldo L, Alison M, Andrews PW, Bremer S, Donovan PJ, Knaanshanzer S, Mertelsmann R, Spielmann H, Testa NG, Triffitt JT, Zipori D, de Wynter E (2002) Meeting summary: European Workshop on Stem Cells, European Centre for the Validation of Biomedical Testing Methods, Institute for Health and Consumer Protection, Joint Research Centre, Ispra, Italy, November 21-23, 2001. *Exp Hematol* 30: 628-633
 69. Liebsch M, Spielmann H (2002) Currently available in vitro methods used in the regulatory toxicology. *Toxicol Lett* 127: 127-134
 70. Seiler A, Buesen R, Visan A, Pohl I, Spielmann H (2002) Differentiation of murine embryonic stem cells into different cell types and the detection of tissue specific molecular markers used for embryotoxicity testing. *Reprod Toxicol* 16: 434
 71. Seiler A, Visan A, Pohl I, Genschow E, Buesen R, Spielmann H (2002) Etablierung molekularer Endpunkte zur Weiterentwicklung des Embryonalen Stammzelltests (EST) mit embryonalen Stammzellen der Maus (Zelllinie D3). Improving the embryonic stem cell test (EST) by establishing molecular endpoints of tissue specific development using murine embryonic stem cells (D3 cells). *ALTEX* 19 Suppl 1: 55-63
 72. Spielmann H, Liebsch M (2002) Validation successes: chemicals. *ATLA* 30 Suppl 2: 33-40
 73. Spielmann H (2002) Das Weißbuch für eine neue Chemikalienpolitik der EU, Bewertung der Chancen von in vitro Methoden aus der Sicht von ZEBET. White Paper of the European Commission – Strategy for a new chemicals policy. *ALTEX* 19 Suppl 1: 20-25
 74. Zuang V, Balls M, Botham PA, Coquette A, Corsini E, Curren RD, Elliott GR, Fentem JH, Heylings JR, Liebsch M, Medina J, Roguet R, van de Sandt JJ, Wiemann C, Worth AP (2002) Follow-up to the ECVAM prevalence study on in vitro tests for acute skin irritation. The European Centre for the Validation of Alternative Methods Skin Irritation Task Force report 2. *ATLA* 30: 109-129
 75. Brown NA, Genschow E, Scholz G, Piersma A, Brady M, Clemann N, Huuskonen H, Paillard F, Bremer S, Becker K (2001) A European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM) validation of micromass, whole embryo and embryonic stem cell culture tests for embryotoxicity. *Teratology* 63: 3A
 76. Genschow E, Liebsch M, Halle W, Spielmann H (2001) Report on the ICCVAM workshop on in vitro methods for assessing acute systemic toxicity. *ALTEX* 18: 115-116
 77. Imai K, Spielmann H, Scholz G, Pohl I, Nakamura M (2001) In vitro embryotoxicity testing of polymeric substances for dental use by differentiation of embryonic stem cells. *AATEX* 8: 31-39
 78. Klemm M, Genschow E, Pohl I, Barrabas C, Liebsch M, Spielmann H (2001) Permanent embryonic mouse germ cell-lines, an in vitro alternative to in vivo germ cell mutagenicity tests. *ALTEX* 18: 127-130
 79. Klemm M, Genschow E, Pohl I, Barrabas C, Liebsch M, Spielmann H (2001) Permanent embryonic germ cell lines of BALB/cJ mice – An in vitro alternative for in vivo germ cell mutagenicity tests. *Toxicol In Vitro* 15: 447-453
 80. Liebsch M, Traue D, Barrabas C, Spielmann H, Uphill P, Wilkins S, McPherson J, Wiemann C, Kaufmann T, Remmele M, Holzhutter H G (2001) ECVAM "catch-up" validation study on the use of EpiDerm (TM) for skin corrosivity testing. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 363: 678
 81. Spielmann H, Scholz G, Klemm M (2001) The use of transgenic embryonic stem (ES) cells and molecular markers of differentiation for improving the embryonic stem cell test (EST). *Teratology* 63: 3A-4A
 82. Spielmann H (2001) Acute phototoxicity testing. *Environ Mutagen Research* 23: 45-56
 83. Spielmann H (2001) In vitro embryotoxicity: from whole embryo culture to molecular endpoints in embryonic stem cells. *Frontiers in Fetal Health Nov-Dec* 3: 274-275
 84. Spielmann H (2001) White Paper of the Commission of European Community – Strategy for a future chemicals policy. *ALTEX* 18: 147-148
 85. Spielmann H (2001) FRAME Annual Lecture. International co-operation: An essential requirement for replacing animal toxicity tests. *ATLA* 29: 637-646
 86. Spielmann H, Liebsch M (2001) Lessons learned from validation of in vitro toxicity test: From failure to acceptance into regulatory practice. *Toxicol In Vitro* 15: 585-590
 87. Spielmann H, Genschow E, Scholz G, Brown NA, Piersma AH, Brady M, Clemann N, Huuskonen H, Paillard F, Bremer S, Becker K (2001) Preliminary results of the ECVAM validation study on three in vitro embryotoxicity tests. *ATLA* 29: 301-303
 88. Spielmann H, Klemm M, Genschow E, Liebsch M (2001) Permanent female and male egg-lines of balb/cj mice – An alternative concept for reproductive toxicity testing? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 363: 644
 89. Spielmann H (2001) International cooperation: An essential requirement for replacing animal toxicity tests. *ATLA* 29: 637-646
 90. Genschow E, Scholz G, Brown N, Piersma A, Brady M, Clemann N, Huuskonen H, Paillard F, Bremer S, Becker K, Spielmann H (2000) Development of prediction models for three in vitro embryotoxicity tests in an ECVAM validation study. *In Vitro Mol Toxicol* 13: 51-65
 91. Halle W, Spielmann H, Liebsch M (2000) Zur Prädiktion der letalen Konzentration beim Menschen mit Hilfe von Zytotoxizitätsdaten von 50 MEIC Studien. Prediction of human lethal concentrations by cytotoxicity data from 50 MEIC chemicals. *ALTEX* 17: 75-79
 92. Liebsch M, Traue D, Barrabas C, Spielmann H, Uphill P, Wilkins S, McPherson J P, Wiemann C, Kaufmann T, Remmele M, Holzhutter HG (2000) The ECVAM prevalence study on the use of EpiDerm for skin corrosivity testing. *ATLA* 28: 371-401
 93. Spielmann H, Muller L, Averbek D, Balls M, Brendler-Schwaab S, Castell JV, Curren R, de Silva O, Gibbs NK, Liebsch M, Lovell WW, Merk HF, Nash JF, Neumann NJ, Pape WJ, Ulrich P, Vohr HW (2000) The second ECVAM workshop on phototoxicity testing. The report and recommendations of ECVAM workshop 42. *ATLA* 28: 777-814
 94. Spielmann H, Scholz G, Pohl I, Genschow E, Klemm M, Visan A (2000) The use of transgenic embryonic stem (ES) cells and molecular markers of differentiation for improving the embryonic stem cell test (EST). *Congenit Anom* 40: S8-S18

95. Genschow E, Scholz G, Brown N, Piersma A, Brady M, Clemann N, Huuskonen H, Paillard F, Bremer S, Spielmann H (1999) Development of prediction models for three in vitro embryotoxicity tests. *ATLA* 27: 293
96. Genschow E, Scholz G, Brown NA, Piersma AH, Brady M, Clemann N, Huuskonen H, Paillard F, Bremer S, Spielmann H (1999) Die Entwicklung von Prädiktionsmodellen für drei in vitro Embryotoxizitätstests im Rahmen einer ECVAM Validierungsstudie. Development of prediction models for three in vitro embryotoxicity tests which are evaluated in an ECVAM validation study. *ALTEX* 16: 73-83
97. Scholz G, Pohl I, Genschow E, Klemm M, Spielmann H (1999) Embryotoxicity screening using embryonic stem cells in vitro: correlation to in vivo teratogenicity. *Cells Tissues Organs* 165: 203-211
98. Scholz G, Genschow E, Pohl I, Bremer S, Paparella M, Raabe H, Southee J, Spielmann H (1999) Prevalidation of the embryonic stem cell test (EST) – A new in vitro embryotoxicity test. *Toxicol In Vitro* 13: 675-681
99. Scholz G, Genschow E, Brown N, Piersma A, Brady M, Clemann N, Huuskonen H, Paillard F, Bremer S, Spielmann H (1999) First results of a validation study of three in vitro embryotoxicity tests. *ATLA* 27 Spec Issue: 296
100. Scholz G, Pohl I, Genschow E, Klemm M, Spielmann H (1999) Embryotoxicity screening using ES cells in vitro: Correlation to in vivo teratogenicity. *ALTEX* 16: 174
101. Spielmann H, Genschow E, Liebsch M, Halle W (1999) Determination of the starting dose for acute oral toxicity (LD50) testing in the up and down procedure (UDP) from cytotoxicity data. *ATLA* 27: 957-966
102. Bruner LH, de Silva O, Earl LK, Easty DL, Pape W, Spielmann H (1998) Report on the COLIPA workshop on mechanisms of eye irritation. *ATLA* 26: 811-820
103. Scholz G, Pohl II, Seiler A, Bremer S, Brown NA, Piersma AH, Holzhütter HG, Spielmann H (1998) Ergebnisse der ersten Phase des ECVAM-Projektes zur Prävalidierung und Validierung von drei in vitro Embryotoxizitätstests. Results of the first phase of the ECVAM project "prevalidation and validation of three in vitro embryotoxicity tests". *ALTEX* 15: 3-8
104. Scholz G, Pohl II, Seiler A, Bremer S, Moldenhauer F, Holzhütter HG, Spielmann H (1998) In vitro testing of embryotoxicity using the embryonic stem cell test: An inter-laboratory comparison. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 357: R 155
105. Spielmann H, Balls M, Dupuis J, Pape WJ, Pechovitch G, de Silva O, Holzhütter HG, Clothier R, Desolle P, Gerberick F, Liebsch M, Lovell WW, Maurer T, Pfannenbecker U, Potthast JM, Csato M, Sladowski D, Steiling W, Brantom P (1998) The International EU/COLIPA In Vitro Phototoxicity Validation Study: Results of phase II (blind trial). Part 1. The 3T3 NRU phototoxicity test. *Toxicol In Vitro* 12: 305-327
106. Spielmann H, Balls M, Dupuis J, Pape WJ, de Silva O, Holzhütter HG, Gerberick F, Liebsch M, Lovell WW, Pfannenbecker U (1998) A study on UV filter chemicals from Annex VII of European Union Directive 76/768/EEC, in the in vitro 3T3 NRU phototoxicity test. *ATLA* 26: 679-708
107. Spielmann H (1998) Reproduction and development. *Environ Health Perspect* 106 Suppl 2: 571-576
108. Spielmann H (1998) Nicht mit Tieren, toxikologische In-vitro-Prüfung von Kosmetika. *Pharmazeutische Zeitung* 46: 11-16
109. Spielmann H, Scholz G, Bremer S, Holzhütter HG (1998) In vitro testing of embryotoxicity using the embryonic stem cell test (EST): An interlaboratory comparison. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 34: 11A
110. Spielmann H, Bochkov NP, Costa L, Gribaldo L, Guillouzo A, Heindel JJ, Karol M, Parchment R, Pfaller W, Peraita PP, Zacharewski T (1998) 13th Meeting of the Scientific Group on Methodologies for the Safety Evaluation of Chemicals (SGOMSEC): alternative testing methodologies for organ toxicity. *Environ Health Perspect* 106 Suppl 2: 427-439
111. de Silva O, Cottin M, Dami N, Roguet R, Catroux P, Toufic A, Sicard C, Dossou KG, Gerner I, Schlude E, Spielmann H, Gupta KC, Hills RN (1997) Evaluation of eye irritation potential: statistical analysis and tier testing strategies. *Food Chem Toxicol* 35: 159-164
112. Halle W, Liebsch M, Traue D, Spielmann H (1997) Reduction of the numbers of animals used for the classification of the acute oral toxicity of chemicals by taking into account cytotoxicity data from the Registry of Cytotoxicity. *ALTEX* 14: 8-15
113. Ismail MS, Dressler C, Ströbele S, Daskalaki A, Philipp C, Berlien HP, Weitzel H, Liebsch M, Spielmann H (1997) Modulation of 5-ALA-induced PpIX xenofluorescence intensities of a murine tumour and non-tumour tissue cultivated on the chorio-allantoic membrane. *Lasers Med Sci* 12: 218-225
114. Liebsch M, Barrabas C, Traue D, Spielmann H (1997) Development of a new in vitro test for dermal phototoxicity using a model of reconstituted human epidermis. Entwicklung eines neuen in vitro Tests auf dermale Phototoxizität mit einem Modell menschlicher Epidermis (EpiDerm TM). *ALTEX* 14: 165-174
115. Spielmann H, Liebsch M, Moldenhauer F, Holzhütter HG, Bagley DM, Lipman JM, Pape WJ, Miltenburger H, de Silva O, Hofer H, Steiling W (1997) IRAG working group 2. CAM-based assays. Interagency Regulatory Alternatives Group. *Food Chem Toxicol* 35: 39-66
116. Spielmann H, Pohl I, Döring B, Liebsch M, Moldenhauer F (1997) The embryonic stem cell test, an in vitro embryotoxicity test using two permanent mouse cell lines: 3T3 fibroblasts and embryonic stem cells. *In Vitro Toxicol* 10: 119-127
117. Bremer S, Genart C, Bigot K, Clerici L, Spielmann H, Balls M (1996) Immunofluorescence studies of differentiating embryonic stem cells. *ATLA* 24
118. Spielmann H, Liebsch M, Kalweit S, Moldenhauer F, Wirnsberger T, Holzhütter HG, Schneider B, Glaser S, Gerner I, Pape WJ, Kreiling R, Krauser K, Miltenburger H, Steiling W, Luepke NP, Mueller N, Kreuzer H, Muermann P, Spengler J, Bertram-Neis E, Siegemund B, Wiebel FJ (1996) Results of a validation study in Germany on two in vitro alternatives to the Draize eye irritation test, the HET-CAM test and the 3T3 NRU cytotoxicity test. *ATLA* 24: 741-858
119. Spielmann H, Liebsch M, Döring B, Moldenhauer F (1996) First results of the EU/COLIPA validation trial "in vitro phototoxicity testing". *In Vitro Toxicol* 9: 339-352
120. Balls M, Botham P, Bruner LH, Spielmann H (1995) The EC/HO international validation study on alternatives to the Draize eye irritation test. *Toxicol In Vitro* 9: 871-929
121. Brown NA, Spielmann H, Bechter R, Flint OP, Freeman SJ, Inek RJ, Koch E, Nau H, Newall DR, Palmer AK (1995) Screening chemicals for reproductive toxicity: the current alternatives; the report and recommendations of an ECVAM/ETS workshop (ECVAM workshop 12). *ATLA* 23: 868-882
122. Hartmann H, Spielmann H, Gruber FP, Schaffner G (1995) Erfahrungen mit CorrositexTM und Skin2TM. *ALTEX* 12: 35-39
123. Liebsch M, Spielmann H (1995) Balb/c 3T3 cytotoxicity test. *Methods Mol Biol* 43: 177-187
124. Liebsch M, Doering B, Donnelly TA, Logemann P, Rheins LA, Spielmann H (1995) Application of the human dermal model skin_{ZK} to phototoxicity and skin corrosivity testing. *Toxicol In Vitro* 9: 557-562
125. Spielmann H, Liebsch M, Moldenhauer F, Holzhütter HG, de Silva O (1995) Modern biostatistical methods for assessing in vitro/in vivo correlations of severely eye irritating chemicals in a validation study of in vitro alternatives to the Draize eye test. *Toxicol In Vitro* 9: 549-556
126. Spielmann H (1995) HET-CAM test. *Methods Mol Biol* 43: 199-204
127. Spielmann H, Pohl I, Doering B (1995) In vitro embryotoxicity assay using two permanent cell lines: mouse embryonic stem cells and 3T3 fibroblasts. *Teratology* 6
128. Spielmann H, Liebsch M, Pape WJ, Balls M, Dupuis J, Klecak G, Lovell WW, Maurer T, de Silva O, Steiling W (1995) EEC/COLIPA in vitro phototoxicity program: Results of the first stage of validation. *Curr Probl Dermatol* 23: 256-264
129. Edwards SM, Donnelly TA, Sayre RM, Rheins LA, Spielmann H, Liebsch M (1994) Quantitative in vitro assessment of phototoxicity using a human skin model, Skin2. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 10: 111-117
130. Gautheron P, Giroux J, Cottin M, Audegond L, Morilla A, Mayordomo-Blanco L, Tortajada A, Haynes G, Vericat JA, Pirovano R, Gillio Tos E, Hagemann C, Vanparys P, Deknudt G, Jacobs G, Prinsen M, Kalweit S, Spielmann H (1994) Interlaboratory assessment of the bovine corneal opacity and permeability (BCOP) assay. *Toxicol In Vitro* 8: 381-392
131. Halle W, Spielmann H (1994) Zur Qualität der Vorhersage der akuten Toxizität (LD50) aus der Zytotoxizität (IC50) für eine Gruppe von 26 Neuroleptika aufgrund der Daten des "Erweiterten Registers der Zytotoxizität" Prediction of acute toxicity. *ALTEX* 11: 148-153
132. Heuer J, Graeber IM, Pohl I, Spielmann H (1994) An in vitro embryotoxicity assay using the differentiation of embryonic mouse stem cells into hematopoietic cells. *Toxicol In Vitro* 8: 585-587
133. Heuer J, Graeber IM, Spielmann H (1994) An in vitro embryotoxicity assay using the differentiation of embryonic mouse stem cells into hematopoietic cells. *In Vitro Toxicology* 7: 127
134. Spielmann H (1994) Akzeptierung der deutschen ATC-Methode zur Prüfung auf akute Toxizität durch OECD. *ALTEX* 11: 101
135. Spielmann H, Lovell WW, Hoelzle E, Johnson BE, Maurer T, Miranda M, Pape W, Sapoa O, Sladowski D (1994) In vitro phototoxicity testing. The report and recommendations of ECVAM Workshop 2. *ATLA* 22: 314-348

136. Spielmann H (1994) Anerkennung von in vitro Korrosionstests durch das amerikanische Verkehrsministerium. *ALTEX* 11: 48
137. Spielmann H, Liebsch M, Doring B, Moldenhauer F (1994) Erste Ergebnisse der Validierung von in vitro Phototoxizitätstest im Rahmen eines EG/COLIPA Projektes. First results of an EC/COLIPA validation project of in vitro phototoxicity testing methods. *ALTEX* 11: 22-31
138. Spielmann H, Balls M, Brand M, Doring B, Holzhuetter HG, Kalweit S, Klecak G, Eplattenier HL, Liebsch M, Lovell WW, Maurer T, Moldenhauer F, Moore L, Pape WJW, Pfanenbecker U, Potthast J, de Silva O, Steiling W, Willshaw A (1994) EEC/COLIPA project on in vitro phototoxicity testing: First results obtained with a Balb/c 3T3 cell phototoxicity assay. *Toxicol In Vitro* 8: 793-796
139. Heuer J, Bremer S, Pohl I, Spielmann H (1993) Development of an in vitro embryotoxicity test using murine embryonic stem cell. *Toxicol In Vitro* 7: 551-556
140. Spielmann H, Kalweit S, Liebsch M, Wirnsberger T, Gerner I, Bertram-Neis E, Krauser K, Kreiling R, Miltenburger HG, Pape W, Steiling W (1993) Validation study of alternatives to the Draize eye irritation test in Germany: Cytotoxicity testing and HET-CAM test with 136 industrial chemicals. *Toxicol In Vitro* 7: 505-510
141. Spielmann H. (1993) Möglichkeiten und Grenzen von in vitro Methoden in der Toxikologie. *Tierlaboratorium* 16: 37-51
142. Spielmann H, Vogel R (1993) Genotoxic and embryotoxic effects of gonadotropin hyperstimulated ovulation on murine oocytes, preimplantation embryos and term fetuses. *Ann Ist Super Sanita* 29: 35-39
143. Halle W, Spielmann H (1992) Two procedures for the prediction of acute toxicity (LD50) from cytotoxicity data. *ATLA* 20: 40-49
144. Spielmann H (1992) Alternative toxicity tests (correspondence). *Nature* 357: 432
145. Spielmann H (1992) Risk evaluation in teratology – Animal models with human relevance. *Reprod Toxicol* 6: 187-188
146. Spielmann H (1992) Reproduktionstoxikologie: Oogenese und frühe embryonale Entwicklung. *Fertilität* 8: 100-106
147. Vogel R, Spielmann H (1992) Genotoxic and embryotoxic effects of gonadotropin-hyperstimulated ovulation of murine oocytes, preimplantation embryos, and term fetuses. *Reprod Toxicol* 6: 329-333
148. Vogel R, Laschinski G, Spielmann H (1992) High frequency of sister chromatid exchanges in pluripotent cells derived from early mouse embryos. *J Occup Med Toxicol* 1: 301-306
149. Halle W, Baeger I, Ekwil B, Spielmann H (1991) Correlation between in vitro cytotoxicity and octanol/water partition coefficient of 29 substances from the MEIC programme. *ATLA* 19: 338-343
150. Klein G, Poeting A, Spielmann H (1991) In vitro differentiation using blastocyst-derived euploid embryonal stem (ES) cells of the mouse: A new approach to in vitro teratogenesis testing. *Teratology* 44: 30A
151. Laschinski G, Vogel R, Spielmann H (1991) Cytotoxicity test using blastocyst-derived euploid embryonal stem cells: A new approach to in vitro teratogenesis screening. *Reprod Toxicol* 5: 57-64
152. Lau CF, Vogel R, Obe G, Spielmann H (1991) Embryologic and cytogenetic effects of ethanol on preimplantation mouse embryos in vitro. *Reprod Toxicol* 5: 405-410
153. Spielmann H, Gerner I, Kalweit S, Moog R, Wirnsberger T, Krauser K, Kreiling R, Kreuzer H, Lüpke NP, Miltenburger HG, Muller N, Murmann P, Pape W, Siegemund B, Spengler J, Steiling W, Wiebel FJ (1991) Interlaboratory assessment of alternatives to the Draize eye irritation test in Germany. *Toxicol In Vitro* 5: 539-542
154. Vogel R, Laschinski G, Spielmann H, Ehrlich W, Drenstedt B, Klosa J, Kroger H (1991) In vitro studies on genotoxicity and cytotoxicity of the anticancer drugs cisplatin and cofplaton, a caffeine-8-ether plus cisplatin compound. *Mutat Res* 264: 225-230
155. Kalweit S, Besoke R, Gerner I, Spielmann H (1990) A national validation project of alternative methods to the Draize rabbit eye test. *Toxicol In Vitro* 4: 702-706
156. Laschinski G, Spielmann H, Vogel R (1990) In-vitro Testsysteme in der Reproduktionstoxikologie: Zytotoxizitätstest an embryonalen Stammzellen der Maus. *Fertilität* 6: 214-219
157. Lofberg B, Reinert J, Spielmann H, Nau H (1990) Teratogenicity of steady-state concentrations of etretinate and metabolite acitretin maintained in maternal plasma and embryo by intragastric infusion during organogenesis in the mouse: A possible model for the extended elimination phase in human therapy. *Dev Pharmacol Ther* 15: 45-51
158. Kalweit S, Gerner I, Spielmann H (1989) Validation project of alternatives for the Draize eye test. *Mol Toxicol* 1: 597-603
159. Kola I, Vogel R, Spielmann H (1989) Co-administration of ascorbic acid with cyclophosphamide (CPA) to pregnant mice inhibits the clastogenic activity of CPA in preimplantation murine blastocysts. *Mutagenesis* 4: 297-301
160. Laschinski G, Vogel R, Spielmann H (1989) Establishment of embryonic stem cells as a test system for embryotoxicity. *Teratology* 40: 289
161. Spielmann H, Vogel R (1989) Unique role of studies on preimplantation embryos to understand mechanisms of embryotoxicity in early pregnancy. *Crit Rev Toxicol* 20: 51-64
162. Spielmann H, Vogel R, Laschinski G (1989) Embryotoxicity testing using cultured embryonic stem cells from mouse blastocysts. *Zuchthygiene* 24: 170-171
163. Spielmann H, Gerner I, Kalweit S, Ewe S, Lausen A, Besoke R (1989) Der Draize-Test am Kaninchenauge – Erste Ergebnisse des BMFT-Forschungsprojektes zur Validierung von Alternativmethoden. *Bundesgesundheitsblatt* 32: 327-333
164. Spielmann H, Vogel R, Granata I, Tenschert B (1989) Abnormal development of mouse embryos exposed to methylnitrosourea before implantation. *Reprod Toxicol* 3: 27-31
165. Spielmann H (1989) Alternativmethoden zum Tierversuch in der Toxizitätsprüfung. *Spektrum der Wissenschaft* 12: 101-102
- 4. Information und Dokumentation von Alternativmethoden**
Information and documentation of alternative methods
- Sauer UG, Wachter T, Grune B, Doms A, Alvers MR, Spielmann H, Schroeder M (2009) Go3R – semantic Internet search engine for alternative methods to animal testing. *ALTEX* 26: 17-31
 - Grune B, Schnock A, Doerendahl A, Skolik S, Spielmann H (2006) Searching strategies for detecting publications on alternative methods: a pilot study. *ALTEX* 23 Suppl: 185-191
 - Grune B, Fallon M, Howard C, Hudson V, Kulpa-Eddy JA, Larson J, Leary S, Roi A, Van Der V, Wood M, Dorendahl A, Kohler-Hahn D, Box R, Spielmann H (2004) Report and recommendations of the international workshop "Retrieval approaches for information on alternative methods to animal experiments". *ALTEX* 21: 115-127
 - Grune B, Doerendahl A, Koehler-Hahn D, Feuerstein C, Box R, Spielmann H (2004) Indexierung biowissenschaftlicher Informationen zu Alternativmethoden. *ALTEX* 21: 156
 - Grune B, Döhrendahl A, Köhler-Hahn D, Feuerstein C, Box R, Wohlgemuth H, Spielmann H (2004) New Sources for Alternative Methods on the Internet: The Objectives of Databases and Web Sites. *ATLA* 32 Suppl 1: 573-582
 - Grune B, Doerendahl A, Koehler-Hahn D, Box R, Wohlgemuth H, Spielmann H (2003) The AnimAlt-ZEBET – Internet database on alternatives to animal experiments. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 367: R168
 - Grune B, Doerendahl A, Koehler-Hahn D, Box R, Wohlgemuth H, Spielmann H (2003) AnimAlt-ZEBET – Datenbank für Alternativmethoden zu Tierversuchen im Internet. *ALTEX* 20: 173
 - Grune B, Doerendahl A, Koehler-Hahn D, Feuerstein C, Meißner M, Hoewer E, Spielmann H (2003) Indexierung biowissenschaftlicher Informationen zu Alternativmethoden. *ALTEX* 20: 174
 - Grune B, Spielmann H (2000) ZEBET database. Das BgVV öffnet die erste Datenbank über Alternativen zu Tierversuchen im Internet. *Der Tierschutzbeauftragte* 9: 27-28
 - Grune B, Herrmann S, Dorendahl A, Skolik S, Behnck-Knoblaus S, Box R, Spielmann H (2000) Die ZEBET-Datenbank über Alternativmethoden zu Tierversuchen im Internet – ein konkreter Beitrag zum Schutz von Versuchstieren. The ZEBET database on alternative methods to animal experiments in the Internet – A concrete contribution to the protection of animals. *ALTEX* 17: 127-133
 - Grune B, Döhrendahl A, Skolik S, Spielmann H (1999) The ZEBET database and information service. *ALTEX* 16: 186-189
 - Janusch A, van der Kamp MDO, Bottrill K, Grune B, Anderson DC, Ekwil B, Howald M, Kolar R, Kuiper HJD, Larson J, Loprieno G, Sauer UG, Smith AJ, van der Valk JBF (1997) Current status and future developments of databases on alternative methods. *ATLA* 25: 411-422
 - Grune-Wolff B, Döhrendahl A, Skolik S, Spielmann H (1996) Erfassung und Verfügbarkeit von Ersatz- und Ergänzungsmethoden bei ZEBET. *Der Tierschutzbeauftragte* 2: 94-99
 - Spielmann H, Grune-Wolff B, Ewe S, Skolik S, Liebsch M, Traue D, Heuer J (1992) ZEBET's Data Bank and Information Service on Alternatives to the Use of Experimental Animals in Germany. *ATLA* 20: 362-367

Preise und Auszeichnungen für Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der ZEBET

- | | |
|------|--|
| 2009 | Horst Spielmann, BfR und FU Berlin, wurde zusammen mit Michael Balls, University of Nottingham (UK) und Alan Goldberg, Johns Hopkins University, Baltimore (USA) auf dem 7. „World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences“ zum „Official Patron of Animal Welfare in the Life Sciences“ ausgezeichnet |
| 2007 | Horst Spielmann – CAAT Recognition Award der Johns Hopkins University, Baltimore (USA) für international herausragende Leistungen zum Ersatz von Tierversuchen |
| 2005 | Horst Spielmann – Dermopharmazie-Innovations-Preis (DIP) 2005 der Gesellschaft für Dermopharmazie (DG) für die erfolgreiche Entwicklung von Testverfahren zur Einsparung von Tierversuchen mit Hilfe künstlicher menschlicher Hautmodelle |
| 2005 | Andrea Seiler – ELSEVIER AWARD für die beste Publikation in der Zeitschrift „Reproductive Toxicology“ im Jahr 2004. Publikation: Seiler, A., Visan, A., Buesen, R., Genschow, E., Spielmann, H. Improvement of an in vitro stem cell assay for developmental toxicity: the use of molecular endpoints in the embryonic stem cell test. Reproductive Toxicology 18, 231-240, 2004 |
| 2005 | Manfred Liebsch gemeinsam mit Herman Koëter – Preis der internationalen Doerenkamp-Zbinden Stiftung (Schweiz) 2005 für die Arbeiten zur Anerkennung der ersten vier Alternativmethoden zum Tierversuch als OECD-Prüfmethoden TG 428, 430, 431 und 432 |
| 2001 | Horst Spielmann – Annual FRAME Award Lecture 2001 der Royal Society of Medicine, London (FRAME = Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments) |

Honours and awards received by ZEBET scientists

- | | |
|------|--|
| 2009 | <i>At the occasion of the 7th World Congress on the Use of Animals and Alternatives in Life Sciences, Prof Michael Balls (FRAME, Nottingham, UK), Prof Alan Goldberg (Johns Hopkins University, Baltimore, USA) and Prof Horst Spielmann (BfR, Free University of Berlin, Germany) were named as "the official Patrons of Animal Welfare in the Life Sciences"</i> |
| 2007 | <i>Horst Spielmann – CAAT Recognition Award of the Johns Hopkins University in Baltimore/USA for outstanding contributions to the development of alternative methods</i> |
| 2005 | <i>Horst Spielmann – Dermopharmacy-Innovation-Prize (DIP) 2005 of the Society for Dermopharmacy for introducing human skin models into regulatory safety testing</i> |
| 2005 | <i>Andrea Seiler – ELSEVIER AWARD for the best publication in "Reproductive Toxicology" in 2004 (Seiler, A., Visan, A., Buesen, R., Genschow, E., Spielmann, H. Improvement of an in vitro stem cell assay for developmental toxicity: the use of molecular endpoints in the embryonic stem cell test. Reproductive Toxicology 18, 231-240, 2004)</i> |
| 2005 | <i>Manfred Liebsch and Herman Koëter – Award of the international Doerenkamp-Zbinden Foundation (Switzerland) for their contributions leading to the implementation of four alternative methods as OECD test guidelines.</i> |
| 2001 | <i>Horst Spielmann – Annual FRAME Award Lecture at the Royal Society of Medicine, London (FRAME = Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments)</i> |

2001	Horst Spielmann – "ETS-Award Lecture 2001" durch die European Teratology Society (ETS) für Erfolge bei der Entwicklung und Validierung von Alternativmethoden zur Prüfung auf embryotoxische Eigenschaften
2000	Horst Spielmann – Preis der internationalen Doerenkamp-Zbinden Stiftung (Schweiz) 2000 für realistische Alternativen zu Tierversuchen
2000	Barbara Grune – Herbert-Stiller-Forschungspreis 2000 für den Aufbau der ZEBET-Datenbank über Alternativmethoden zum Tierversuch
1999	Horst Spielmann – Europäischer Preis der Egon-Naef-Stiftung für Alternativen zu Tierversuchen (Schweiz) für die Entwicklung des 3T3 NU in vitro-Phototoxizitätstests
1997	Horst Spielmann – RUSSEL and BURCH AWARD 1997 der Humane Society der USA (HSUS) als Anerkennung für Erfolge beim Ersatz von Tierversuchen durch Alternativmethoden
1997	Horst Spielmann – Europäischer FISEA Preis zum Ersatz von Tierversuchen durch tierversuchsfreie Methoden für die Entwicklung eines in vitro-Embryotoxizitätstest mit embryonalen Stammzellen
1994	Horst Spielmann – Medaille der Veterinärmedizinischen Fakultät der AZABU Universität in Sagamihara (Japan)
1994	Horst Spielmann – Bronze-Medaille der tschechischen Karls-Universität durch die Medizinische Fakultät in Hradec Králové (früher Königgrätz) wegen der Kooperation bei der Einführung tierversuchsfreier Methoden im studentischen Unterricht

2001	<i>Horst Spielmann – "ETS-Award Lecture" by the European Teratology Society ETS for his contributions in the development and validation of alternative methods to predict embryotoxicity</i>
2000	<i>Horst Spielmann – Award of the international Doerenkamp-Zbinden Foundation (Switzerland) 2000 for his continuing contributions to the development of a scientifically-based in vitro toxicology,</i>
2000	<i>Barbara Grune – Herbert-Stiller-Award for the inauguration of a database about scientific methods without animal experiments</i>
1999	<i>Horst Spielmann – Prize of the Naef Foundation for Alternatives to Animal Testing (Switzerland), for successful development and validation of the 3T3 NRU PT in vitro phototoxicity test</i>
1997	<i>Horst Spielmann – Russel and Burch award of the Humane Society of the United States (HSUS) for his substantial contribution to reduce, refine and replace testing in animals</i>
1997	<i>Horst Spielmann – FISEA Award of the European Association Against Testing in Animals (Luxembourg), for developing the embryonic stem cell test (EST)</i>
1994	<i>Horst Spielmann – Medal of the Japanese AZABU University Veterinary School in Shagamihara (Japan)</i>
1994	<i>Horst Spielmann – Bronze Medal of the Charles University Medical School in Hradec Králové (Czech Republic) for his contribution to establish education in physiology without experimental animals</i>

Bundesinstitut für Risikobewertung

Thielallee 88-92
14195 Berlin
www.bfr.bund.de

Tel. 030 8412-0
Fax 030 8412-4741
bfr@bfr.bund.de

Federal Institute for Risk Assessment

*Thielallee 88-92
D-14195 Berlin
www.bfr.bund.de*

*Tel. +49 30 8412-0
Fax +49 30 8412-4741
bfr@bfr.bund.de*