

Nachrichten und Kommentare

Gesetzesinitiative zur Novellierung des deutschen Tierschutzgesetzes

Im Februar 1992, unmittelbar vor den Landtagswahlen, ergriff das Land Baden-Württemberg überraschend die Initiative zur Novellierung des Tierschutzgesetzes von 1986. Auf positive Resonanz stieß diese Initiative vor allem bei den Tierschutzverbänden, die bereits unmittelbar nach Verabschiedung des Tierschutzgesetzes eine baldige Novellierung gefordert hatten. Kritisiert wurde jedoch, daß Baden-Württemberg nur ganze acht Änderungen vorschlug. Sie umfaßten die Erweiterung der Anforderungen für die Haltung von Tieren, das Verbot, die Ruten von Hundewelpen ohne Betäubung zu kupieren, die Verlängerung der Frist für die Anzeige von Tierversuchen, die Klarstellung, daß Tierschutzbeauftragte auch bei Tierversuchen für Aus-, Fort- und Weiterbildung hinzugezogen werden müssen, die Einfuhrgenehmigung für Versuchstiere aus Drittländern und die Erweiterung der Kompetenzen des Amtstierarztes beim Vollzug des Gesetzes.

Unverständlich war, daß Baden-Württemberg gerade jene Mängel des Tierschutzgesetzes, die in der Praxis zutage getreten waren, nicht in Angriff genommen hatte. So hatte sich als unakzeptabel herausgestellt, daß lebende Tiere, die in Produktionsverfahren für Antikörper, Impfstoffe oder Seren eingesetzt werden oder die als Reservoir für Parasiten dienen, aus jeglicher Kontrolle des Tierschutzgesetzes herausfallen, nur weil solche Eingriffe oder Behandlungen nicht zu „Versuchszwecken“ durchgeführt werden. Sie sind bislang nicht einmal anzeigepflichtig, obwohl den Tieren oft ganz erhebliche Schmerzen, Leiden und Schäden zugefügt werden. Sie treten auch ebenso wie die Tötung von Tieren zum Zwecke der Organentnahme oder die Verwendung von Tieren im Rahmen der Aus-, Fort- und Weiter-

bildung in der Deutschen Tierversuchsstatisik nicht in Erscheinung. Ein Mangel, der im Widerspruch zur EU-Richtlinie zum Schutze der Versuchstiere steht und von Seiten der EU bereits angemahnt wurde.

Um eine breite Grundlage für die weitere Diskussion zu schaffen, hatte der Deutsche Tierschutzbund daher als unmittelbare Reaktion auf die Baden-Württembergische Initiative einen umfangreichen Novellierungsvorschlag vorgelegt. Er enthielt neben den Forderungen, die bereits bei der letzten Novellierung des Tierschutzgesetzes nicht beachtet wurden, auch weitere Forderungen und Anregungen anderer Tierschutzorganisationen und Einzelpersonen.

Unter anderem erinnerte der Deutsche Tierschutzbund daran, daß die SPD bereits bei der Novellierung 1986 ein grundsätzliches Verbot von Tierversuchen gefordert hatte. Es wurden Formulierungsvorschläge gemacht, um die schon angesprochenen Defizite bei der Erfassung und Regelung von Tierversuchen zu beseitigen. Darüber hinaus enthielt der Novellierungsvorschlag zu allen anderen Bereichen Forderungen, die zur Verwirklichung eines angemessenen Tierschutzes umgesetzt werden müßten.

Nach dem ursprünglichen Zeitplan sollte der Gesetzentwurf bereits im Mai 1992 im Bundesrat verabschiedet und an die Bundesregierung weitergeleitet werden. Doch zu einer raschen Abwicklung des Novellierungsverfahrens kam es nicht. Innerhalb kürzester Zeit gingen 120 weitere Änderungsanträge aus den Bundesländern ein, mit denen sich die Ausschüsse des Bundesrates nun befassen mußten.

Am 12. Februar 1993 stimmte der Bundesrat über insgesamt 90 der eingereichten Änderungsanträge ab. Der Gesetzentwurf des Bundesrates enthielt unter anderem folgende we-

sentlichen Vorschläge (beschränkt auf die Thematik Tierversuche, Eingriffe und Behandlungen zu Ausbildungszwecken und Alternativen):

- Die Anforderungen an die Haltung von Tieren sollten dahingehend erweitert werden, daß ein sorgsamer und verhaltensgerechter Umgang gewährleistet wird, die Möglichkeit des Tieres zum artgemäßen Verhalten keine schwerwiegende Einschränkung erfährt und ausreichende Kenntnisse und Fähigkeiten bei den verantwortlichen Personen vorliegen.
- Das Verbot von Tierversuchen für die Entwicklung von dekorativer Kosmetik sollte auf alle kosmetischen Präparate ausgeweitet werden.
- Die Anzeigefrist für anzeigepflichtige Vorhaben sollte verlängert werden.
- Eingriffe und Behandlungen an Tieren, die nicht Versuchszwecken dienen, sollten anzeigepflichtig und einer Abwägung der ethischen Vertretbarkeit unterzogen werden.
- Die Befugnisse der Tierschutzbeauftragten sollten ausgeweitet und die Verpflichtung zur statistischen Angabe über die verwendeten Wirbeltiere auf alle tierschutzrelevanten Bereiche der Wissenschaft, Forschung und Lehre und biomedizinischen Produktion bezogen werden.
- Der Personenkreis, der Tierversuche durchführen darf, sollte auf Humanbiologen ausgeweitet werden.
- Die Tötung von Wirbeltieren zur Aus-, Fort- und Weiterbildung sowie für Verfahren zur Herstellung, Gewinnung, Aufbewahrung oder Vermehrung von Stoffen, Produkten oder Organismen, die belastend für die verwendeten Tiere sind, sollten in Zukunft anzeigepflichtig sein.
- Nichtwirbeltiere, die zum Zwecke der Aus-, Fort- und Weiterbildung verwendet werden, sollten dagegen nicht mehr unter den Schutz des Tierschutzgesetzes fallen.
- Die nachträgliche Kennzeichnung von zweckgezüchteten Versuchs-

tieren sollte generell verboten sein.

- Für die Einfuhr von Versuchstieren aus Drittländern wurde eine Genehmigungspflicht vorgeschlagen.
- Für serienmäßig hergestellte Haltungssysteme für Nutz- und Versuchstiere sollte, wie in der Schweiz bereits umgesetzt, eine Zulassungspflicht eingeführt werden.

Die im Gesetzentwurf des Bundesrates vorgeschlagenen Bestimmungen wurden von den Tierschutzorganisationen und weiten Teilen der Bevölkerung als positiver Schritt in Richtung mehr Tierschutz bewertet.

In ihrer Stellungnahme zu diesem Gesetzentwurf lehnte die Bundesregierung jedoch im Mai 1993 zahlreiche Vorschläge des Bundesrates ab. Die vorgeschlagenen Änderungen im Bereich der Tierversuche wurden dagegen im wesentlichen – wenn auch zum Teil modifiziert – aufgegriffen.

Im Herbst 1993 starteten die Wissenschaftsgesellschaften eine groß angelegte Kampagne gegen die Novellierung. Bislang hatten sie immer wieder betont, mit den Bestimmungen des Tierschutzgesetzes von 1986 leben zu können. Nun sah man plötzlich in der Verpflichtung, statistische Angaben machen zu sollen, sowie Eingriffe und Behandlungen an Tieren, die bislang nicht unter die Definition der Tierversuche fielen, anmelden zu müssen, die Fortentwicklung einer ohnehin schon unerträglichen Situation (siehe ALTEX 19, Kommentar zur DFG-Denkschrift „Tierversuche in Forschung und Lehre“).

In Großanzeigen hieß es, der Standort Deutschland sei durch eine restriktive Gestaltung der rechtlichen Rahmenbedingungen in Gefahr. Das Tierschutzgesetz habe nicht nur Entwicklungen verhindert und wirtschaftlichen Schaden angerichtet, sondern auch, durch Verlagerung von Forschungs- und Produktionsstätten ins Ausland, Arbeitsplätze vernichtet. Unterzeichnet wurden die

Aufrufe von einzelnen Honoratioren sowie von 41 wissenschaftlichen Fachgesellschaften im Namen derer Mitglieder. Es mag dahingestellt sein, ob das allen Mitgliedern recht war.

Am 20.10.1993 fand vor dem Ernährungsausschuß des Bundestages die Anhörung der Verbände statt. Anders als bei der Novellierung 1986, bei der auf der Anhörung intensiv diskutiert wurde, durften 29 Organisationen und Experten diesmal in 10-Minuten-Statements ihre Position darstellen. Der Vertreter des Verbandes für das Deutsche Hundewesen konnte den Abgeordneten also 10 Minuten lang erläutern, warum das Verbot, Hunden die Ruten zu kupieren, nicht hinnehmbar sei, während vor allem die Tierschutzorganisationen das Problem hatten, die wichtigsten Punkte in der 10-Minutenfrist überhaupt zu streifen.

Die IG-Chemie warnte, offenbar beeindruckt von den Argumenten der Wissenschaftsgesellschaften, vor dem Verlust von Arbeitsplätzen und der Bedrohung des Standortes Deutschland.

Während Dr. Horst Hasskarl für den Bundesverband der pharmazeutischen Industrie und den Bundesverband der Arzneimittelhersteller darauf verwies, daß man keinen Bedarf sähe, die Regelungen zu Tierversuchen zu novellieren, erklärte Professor Rainer Klinke als Vertreter der Deutschen Physiologischen Gesellschaft, das Tierschutzgesetz von 1986 habe zwar dem Tierschutz gedient, aber ganz nennenswerte Behinderungen der biomedizinischen Forschung mit sich gebracht. Er forderte, daß finale Experimente am narkotisierten Tier wie eine Tötung zu behandeln wären. Eine auf fünf Jahre befristete Pauschalgenehmigung für Wissenschaftler, Labortiere für Forschungszwecke einsetzen zu dürfen, würde endlich die Möglichkeit eröffnen, schnell Pilotprojekte durchzuführen.

Die weiteren Beratungen des Ausschusses fanden vorwiegend hinter verschlossenen Türen statt. Im März 1994 legte der Forschungsausschuß

des Deutschen Bundestages einen Änderungsantrag vor, der über die Grenzen Deutschlands hinaus auf Unverständnis stieß. Der Ausschuß machte sich den Appell zu eigen, daß Deutschland in der international sich stürmisch entwickelnden biomedizinischen Grundlagenforschung durch die katastrophalen Folgen von rechtlichen und administrativen Behinderungen ins Abseits geraten würde. Er betonte die Notwendigkeit, bürokratische Hemmnisse, die für den Tierschutz ohne Bedeutung wären, zu beseitigen. Aus diesem Grunde wurden alle in der Diskussion stehenden Ergänzungen zu Statistik und Anzeigepflicht von Tierversuchen abgelehnt. Zu den Neuanschlägen des Ausschusses für Forschung und Technologie gehörte unter anderem, daß Pilotversuche mit bis zu drei Tieren nur noch anzeigepflichtig sein sollten.

Am 18. Mai 1994 verabschiedete der Bundestagsausschuß für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten die Beschlußvorlage für den Bundestag für ein neues Tierschutzgesetz; die Koalitionsmehrheit des Bundestages lehnte, ebenso wie zuvor die Bundesregierung, Verbesserungsvorschläge des Bundesrates in wesentlichen Punkten ab. Vor allem wurde die Regelung zu Tierversuchen wesentlich verschlechtert: Tierversuche, die unter Betäubung durchgeführt werden, ohne daß die Tiere anschließend wieder erwachen, sollten nach dem Wunsch des Bundestages nicht mehr genehmigungspflichtig, sondern nur mehr anzeigepflichtig und damit der inhaltlichen Kontrolle und Abwägung der ethischen Vertretbarkeit entzogen sein. Versuche an Tieren, die nicht zu den Wirbeltieren gehören, sollten bis auf wenige Ausnahmen nicht einmal mehr anzeigepflichtig sein. Zukünftig sollten auch Personen ohne Hochschulabschluß Tierversuche eigenständig durchführen dürfen. Der Spielraum der Behörde bei der Überprüfung von Tierversuchsvorhaben und für als notwendig erachtete Auflagen sollte erheblich eingeschränkt werden.



Das Wortprotokoll zur zweiten Lesung im Deutschen Bundestag vermittelt ein erstaunliches Bild der Harmonie. Der Berichterstatter der CDU/CSU konnte für einige Äußerungen Zustimmung bei der SPD verzeichnen. Im Gegenzug erhielt Frau Marianne Klappert (SPD) Beifall und Zustimmung von den Regierungsfractionen für die Feststellung, daß die SPD von ihrer Forderung nach einem grundsätzlichen Verbot von Tierversuchen abrücke.

Dagegen hielt Renate Schmidt (SPD) in einer persönlichen Erklärung an den Positionen, die sie bei der letzten Novellierung des Tierschutzgesetzes in der 10. Legislaturperiode federführend mitgestaltet hatte, fest. Ausdrücklich unterstrich sie, daß sie sich weiter für ein grundsätzliches Verbot von Tierversuchen mit eng umgrenzten Ausnahmegenehmigungen und ein ausnahmsloses Verbot von Tierversu-

chen für die Wehrmedizin, für Kosmetik und Genußmittel einsetzt. Die Entwicklung von Ersatzmethoden für Tierversuche muß, so unterstrich sie, obersten Stellenwert erhalten und entsprechend gefördert werden.

Während sich die Abgeordneten der Koalitionsfractionen gegenseitig zu ihrem gelungenen Werk beglückwünschten, kam der Agrarausschuß des Bundesrates zu einer anderen Bewertung. Für die Sitzung des Bundesrates am 10. Juni empfahl er dem hohen Haus, dem vom Deutschen Bundestag verabschiedeten Tierschutzgesetz wegen der eklatanten Mängel nicht zuzustimmen. In ihrer Rede im Bundesrat stellte Staatsministerin Iris Blaul (Hessen) mit deutlichen Worten fest, daß die ursprüngliche Absicht des Bundestages so sehr ins Gegenteil verkehrt worden sei, daß sie dem Deutschen Tierschutzbund, der von einer Brückierung des Bundesrates gesprochen

und die Ablehnung dieses verheerenden Tierschutzgesetzes gefordert habe, nur zustimmen könne. Die ethischen Normen unserer Gesellschaft dürften nicht von Konjunkturschwankungen abhängig sein.

Mit 3 zu 13 Stimmen fiel in der endgültigen Abstimmung die Novellierung des Tierschutzgesetzes durch. Es ergibt sich die denkwürdige Situation, daß Tierschützer sich darüber freuen müssen, daß eine Novellierung des Tierschutzgesetzes, die eigentlich Verbesserungen für den Tierschutz bringen sollte, letztendlich gescheitert ist.

Ein Hoffnungsschimmer ist aber die mit großer Mehrheit des Bundesrates verabschiedete EntschlieÙung für das Staatsziel Tierschutz. Will sich die Regierungskoalition in Sachen Tierschutz nicht endgültig unglaubwürdig machen, kann sie sich diesem Staatsziel nicht mehr verweigern.

ru

Gesetz über die Möglichkeit der Verweigerung von Tierversuchen in Italien

Am 12. Oktober 1993 wurde mit dem Gesetz Nr. 413 in Italien ein in der EU und auch weltweit wahrscheinlich einzigartiger Akt gesetzt. Denn ein Gesetzesblatt über die Möglichkeit zur Verweigerung einer Beteiligung an Tierversuchen in Industrie, Universität und Gesundheitsdienst aus Gewissensgründen ist doch ein überaus massiver Eingriff in Freiheit von Forschung und Lehre, wie es in Österreich, Deutschland und der Schweiz zur Zeit nicht vorstellbar wäre. Der italienische Gesetzgeber wertet offenbar das Grundrecht auf Gewissensfreiheit höher als andere Grundrechte.

In Artikel 1, *Recht zur Verweigerung aus Gewissensgründen*, ist geregelt, daß Menschen unter Berufung auf die Konvention zur Sicherung der Menschenrechte, zur Gedankenfreiheit und zur Freiheit der Gewissensentscheidung und unter Berufung auf religiöse Gründe, die Gewaltfreiheit gegenüber allen Lebe-

wesen gebieten, die Teilnahme an Handlungen in Zusammenhang mit Tierversuchen verweigern können.

In Artikel 2, *Wirkungen der Erklärung der Verweigerung aus Gewissensgründen*, wird dargelegt, daß Ärzte, Wissenschaftler, Personal des Gesundheitsdienstes und Studenten, und gemeint sind Akademiker, Techniker und Hilfspersonal, nach ihrer Erklärung über die Weigerung zur Teilnahme an Tierversuchen aus Gewissensgründen, nicht zu Handlungen, die in direkten Zusammenhang mit Tierversuchen stehen, gezwungen werden können.

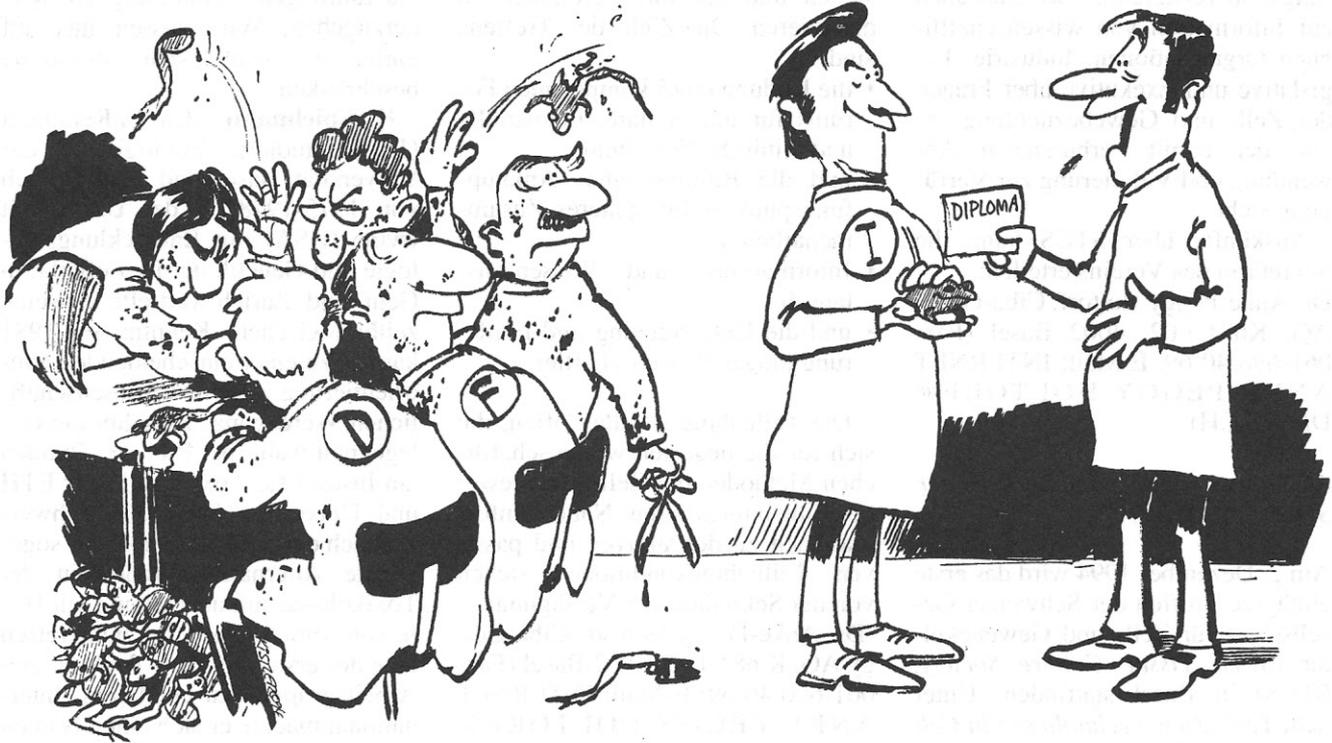
Artikel 3, *Bedingungen für die Ausübung dieses Rechtes*, schreibt vor, daß alle öffentlichen und privaten Einrichtungen, die zur Durchführung von Tierversuchen berechtigt sind, verpflichtet sind, alle Mitarbeiter und Studenten über deren Recht zur Verweigerung von Tierversuchen aus Gewissensgründen zu informieren. Ferner sind alle diese

Institutionen verpflichtet ein entsprechendes Formular auszulegen.

Artikel 4, *Diskriminierungsverbot*, regelt, daß niemandem durch seine Weigerung, an Tierversuchen teilzunehmen, ein Nachteil erwachsen darf. Alle Personen, die sich zur Weigerung an Tierversuchen entschlossen haben, besitzen das Recht, gleich ob sie im öffentlichen Dienst oder in der privaten Wirtschaft beschäftigt sind, sich im Rahmen der Möglichkeiten versetzen zu lassen. Es darf daraus auch kein finanzieller Schaden entstehen.

An den Universitäten ist die Teilnahme an Lehrveranstaltungen, in denen Tierversuche durchgeführt werden, den Studenten freizustellen. Für das folgende Jahr müssen Lehrveranstaltungen durchgeführt werden, in denen ein Unterrichtsverfahren, bei dem es für das Bestehen der Prüfung nicht notwendig ist, an Tierversuchen teilzunehmen, angeboten wird. Die Sekretariate haben für die

L'ITALIA FARÀ DA SE



bestmögliche Bekanntmachung dieses Rechtes zu garantieren.

Während etwa in Deutschland einige Ordinarien durch das Verschwinden der letzten Frösche in der Ärzteausbildung den Untergang des Abendlandes nahen sehen, wird es recht interessant sein, zu verfolgen, wie denn dieses Gesetz in Italien in den nächsten Jahren umgesetzt werden kann und wie andere Länder in der EU diese doch recht radikale Maßnahme beurteilen. Während es noch leicht nachvollziehbar ist, daß angehende Ärztinnen und Ärzte, die ja doch zu mehr als 90% die medizinische Grundversorgung der Bevölkerung in Praxis und Krankenhaus leisten, weder Frösche noch sonstiges Getier vom Diesseits ins Jenseits befördern müssen, um die Heilkunst zu erlernen, so könnte es schon zu recht schwierigen Situationen kommen, wenn in Forschungseinrichtungen oder Industriebetrieben wirklich mehrere Personen von diesem Recht

Gebrauch machen. Unklar bleibt auch, ob es Strafbestimmungen gibt und was geschieht, wenn wie in Artikel 4 im Rahmen der dort erwähnten Möglichkeiten zur Versetzung keine andere Stelle in einem Unternehmen gefunden wird. Dieses neue Gesetz bringt bestimmt eine Fülle von Rechtsunsicherheiten, und erst die Vollziehung in den nächsten Jahren, sowie das Ausjudizieren von Streitfällen wird zeigen, welcher Beitrag zum Tierschutz (oder handelt es sich hier um Menschenschutz?) dadurch geleistet werden kann.

Zweifellos muß aber gesagt werden, daß ein derartiges Gesetz ein äußerst mutiger Schritt ist und kaum so schnell von einem anderen Mitglied der EU nachvollzogen werden wird.

hsch

Swiss Tissue Culture Society (STCS) gegründet

Im August 1993 wurde die Schweizer Gesellschaft für Zell- und Gewebekultur (*Swiss Tissue Culture Society*, STCS) in Anlehnung an den Europäischen Verband „*European Tissue Culture Society*“ (ETCS) gegründet. Das Ziel der Vereinigung ist, den Fortschritt der Zell- und Molekularbiologie und damit auch der *in vitro* Systeme zu fördern. Als Verbindungsglied zwischen den Mitgliedern will man Erfahrungsaustausch und Zusammenarbeit fördern und über Neuigkeiten und Entwicklungen auf dem Gebiet der Zell- und Gewebekultur informieren. Darüber hinaus wird die Förderung junger Mitglieder in Trainingskursen und Seminaren ein wichtiges Anliegen von STCS sein.

Die Gründungsmitglieder und bisher neu dazugestoßenen Mitglieder



sind an universitären, industriellen und anderen Forschungseinrichtungen tätig, sodaß ein breites Erfahrungsfeld vertreten ist, welches auch zur Information von wissenschaftlichen Organisationen, Industrie, Legislative und Exekutive über Fragen der Zell- und Gewebezüchtung sowie der damit verbundenen Anwendung und Validierung zur Verfügung steht.

Auskünfte über STCS kann die Sekretärin des Vereins erteilen:

Dr. Anke-Peggy Holtorf, Ciba-Geigy AG, K681.1.02, 4002 Basel (Fax: 061-696 40 69, E-Mail: INTERNET ANKE-PEGGY.HOLTORF@DM.RS.CH)

Ankündigung des ersten Treffens der STCS

Am 2. Dezember 1994 wird das erste eintägige Treffen der Schweizer Gesellschaft für Zell- und Gewebekultur (*Swiss Tissue Culture Society*, STCS) in Basel stattfinden. Unter dem Titel „*New Technologies in Cell & Tissue Culture*“ werden die Teilnehmer nach einem Einführungsvor-

trag Gelegenheit haben, neueste Forschungsergebnisse und Techniken in Kurzvorträgen oder Postern darzustellen und mit ihren Kollegen zu diskutieren. Die Ziele des Treffens sind:

- die Bildung eines kompetenten Forums für universitäre, industrielle und klinische Forschung
- und die Bildung eines Anknüpfungspunktes für späteres Zusammenarbeiten
- Informations- und Wissensaustausch
- und die Unterstützung und Förderung junger Wissenschaftler.

Die Teilnahme ist allen offen, die sich für die neuesten wissenschaftlichen Methoden der Zell- und Gewebekultur interessieren. Nähere Informationen zu den aktiven und passiven Teilnahmebedingungen stehen von der Sekretärin zur Verfügung:

Dr. Anke-Peggy Holtorf, Ciba-Geigy AG, K 681.1.02, 4002 Basel (Fax: 061-696 40 69; E-Mail: INTERNET ANKE-PEGGY.HOLTORF@DM.RS.CH)

aph

Max Dobler ETH Zürich für Dr. Angelo Vedani. Platzgründe verbieten es uns leider, die interessanten Ausführungen vollumfänglich wiederzugeben. Wir müssen uns auf einige der wichtigsten Abschnitte beschränken.

H. Spielmann: „Ch. A. Reinhardt (1946) studierte Zoologie an der Universität Basel und befaßte sich von 1975-1978 an der Universität Irvine (USA) mit Entwicklungsbiologie und Genetik der *Drosophila*; in Genf und Zürich vertiefte er seine zellbiologischen Kenntnisse. 1981 kam es zu einer entscheidenden Umorientierung in seinem wissenschaftlichen Werdegang: Er nahm die Gelegenheit wahr, bei Prof. G. Zbinden am Institut für Toxikologie der ETH und Universität Zürich in Schwerzenbach ein Zellkulturlabor für sogenannte Alternativmethoden in der Toxikologie aufzubauen und mit Hilfe von Mitteln aus Tierschutzkreisen eine der ersten In-vitro-Toxikologie-Arbeitsgruppen zu etablieren. International machte er sich einen Namen durch das Symposium über „Alternativmethoden zum Draize-Test am Kaninchenauge“ in der Kartause Ittingen 1984. Mehrere namhafte Toxikologen versichern heute noch, daß Christoph Reinhardts Visionen, man könne mit modernen Methoden der Zell- und Gewebekultur die belastenden toxikologischen Tierversuche ersetzen, sie motiviert haben, ebenfalls nur noch mit in vitro Methoden zu arbeiten.“

1988 wurde ihm dann von Prof. Bättig Gelegenheit gegeben, am Institut für vergleichende Physiologie an der ETH seine Forschungen zur Erfassung verhaltenstoxikologischer und anderer embryotoxikologischer Wirkungen mit in vitro Kulturen weiterzuführen.

In Deutschland, England und den USA wurden in jenen Jahren staatliche und private Institute gegründet, die sich die Forschung und Forschungsförderung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen zum Ziel gesetzt hatten, z.B. ZEBET in Berlin, deren Leiter ich bin und die allein vom Staat als

Verleihung des Margaret und Francis Fleitmann-Gedenkpreises an Christoph A. Reinhardt und Angelo Vedani

Die 1988 ins Leben gerufene Margaret und Francis Fleitmann-Stiftung bezweckt vor allem die Erfüllung wohlthätiger und wissenschaftlicher Aufgaben und die Verhütung von Tierquälerei. Zur Erinnerung an das Stifterehepaar hat der Stiftungsrat beschlossen, periodisch einen Gedenkpreis auszusetzen. Dieses Jahr gehen je Fr. 50.000,- an die beiden Preisträger Dr. Christoph A. Reinhardt, Leiter des SIAT-Labors In-Vitro-Toxikologie, und Dr. Angelo Vedani, Leiter des SIAT-Biografik-Labors. Die Fleitmann-Stiftung hat das SIAT und dessen Ziele seit der Gründung finanziell unterstützt. Wie der Stiftungsratspräsident, Dr. Kaspar Lang, bei der Preisübergabe aus-

führte, sollen die beiden Preisträger dafür geehrt werden, daß sie sich mit ihrer beeindruckenden Forschungsarbeit für die Entwicklung von Alternativen zu Tierversuchen in besonderer Weise im Sinne des Stiftungszweckes verdient gemacht haben.

An der Preisverleihung nahmen auch Vertreter der Luzerner Behörden und der Presse statt, und ein Bläserquintett begabter und inspirierter junger Musiker des Konservatoriums Luzern umrahmte mit Danzi- und Hindemith-Klängen den stillvollen Anlaß. Nach seiner Begrüßung übergab Dr. Lang das Wort den beiden Laudatoren, Prof. Horst Spielmann von ZEBET Berlin für Dr. Christoph A. Reinhardt und Prof.

Abteilung des Bundesgesundheitsamtes getragen wird. In der Schweiz hat nun Christoph Reinhardt mit großem Engagement die Bildung eines Schweizerischen Instituts für Alternativen zum Tierversuch (SIAT) mit unabhängiger Trägerschaft in Form einer Stiftung geplant und vorangetrieben. 1990 konnte die Gründung bereits stattfinden und Reinhardt übernahm die Leitung der In-vitro-Toxikologie-Forschungsgruppe.

Über seine wissenschaftlichen Arbeiten können Sie das Wichtigste in den SIAT Newsletters Nr. 1 (ALTEX 1/94) und Nr. 2 (ALTEX 2/94) nachlesen.

Unabhängig von den wissenschaftlichen Arbeiten hat Christoph Reinhardt zum entscheidenden Zeitpunkt mehrfach durch die Veranstaltung von Symposien und Workshops die internationale wissenschaftliche Diskussion wesentlich beeinflusst. So hat er zwei Workshops über Validierung und Akzeptierung von Alternativmethoden in der Toxikologie in Amden (CH) durchgeführt. Die dabei von Wissenschaftlern aus Europa und den USA und Vertretern nationaler und internationaler Behörden erarbeiteten einheitlichen Methoden für die Validierung werden inzwischen u.a. von der EG und OECD als Voraussetzung für die Akzeptierung angesehen.

Schließlich möchte ich noch herausstellen, daß Christoph Reinhardt zusammen mit Angelo Vedani und der Stiftung Fonds für versuchstierfreie Forschung (FFVFF) 1984 die Zeitschrift ALTEX (Alternativen zu Tierexperimenten) gegründet und seither wissenschaftlich betreut hat. Seit diesem Jahr erscheint ALTEX unter der neuen Chefredaktion von Dr. Franz Gruber in einem renommierten Verlag und ist auch offizielles Organ der neugegründeten MEGAT (mitteleuropäische Gesellschaft für Alternativen zu Tierversuchen).

Ich freue mich über die Anerkennung, die die heutige Preisverleihung an Christoph Reinhardt bedeutet, als Freund, als Wissenschaftler, der sich

dem wissenschaftlichen Tierschutz verbunden fühlt, und als Stiftungsrat von SIAT, das neben der Anerkennung auch die finanzielle Absicherung erhält, die es als unabhängige Institution benötigt.“

M. Dobler: „Bei der Gründung der Stiftung SIAT im September 1990 in Basel hatte ich recht gemischte Gefühle: einerseits die Freude über die Realisierung eines lange diskutierten Projektes, andererseits die bange Frage, ob die langfristige Finanzierung dieses ehrgeizigen Unternehmens wohl zu schaffen sei. Naturwissenschaftliche Forschung ist ein extrem kostspieliges Unterfangen, und die sich abzeichnende Rezession war alles andere als geeignet, Optimismus zu erzeugen. Und dann war da Angelo Vedani, ein ehemaliger Mitarbeiter, dem ich inzwischen freundschaftlich verbunden war, bereit, seine Professur an der Kansas University und seine Ausichten auf eine sich abzeichnende glänzende akademische Karriere zugunsten eines ziemlich waghalsigen ideellen Projektes aufzugeben. Hatte ich ihm die richtigen Ratschläge gegeben? Aber ich wußte auch, daß Angelo Vedani solche Herausforderungen liebt – wie sonst käme er dazu, Extremalpinismus im Himalaya-Gebiet zu treiben? Also ein Hasardeur? Keineswegs. Zwar jemand, der das Risiko liebt, aber dabei alles minutiös vorbereitet, auch in seiner Arbeit von schon beinahe pedantischer Akribie und Sorgfalt.

Das SIAT war noch kein Jahr alt, als sich meine Bedenken leider als zutreffend herausstellten: die leeren Kassen waren absehbar. In dieser Situation schlug Vedani eine Variante vor, die das persönliche Risiko der beiden Gruppenleiter noch beträchtlich erhöhte. Nach amerikanischem Muster sollte die Stiftung die Forschungsgruppen nur zur Hälfte finanzieren, während der Rest durch die Leiter als selbständige Unternehmer sicherzustellen wäre. Heute darf ich sagen, daß sich das Muster bewährt hat, und der Stiftungsrat, dem ich angehöre, erstmals mit gedämpf-

tem Optimismus in die Zukunft sehen kann.

Nun zur Person: Angelo Vedani (1952) absolvierte ein Chemiestudium an der Universität Zürich und schloß 1981 mit der Doktorarbeit ab. Es folgte ein postdoktorales Jahr an der Texas A&M University, und nach einem kurzen Intermezzo als Chemielehrer an der Kantonsschule Winterthur, das ihm wohl die Erkenntnis brachte, kein geborener Lehrer zu sein, war er von 1983 bis 1986 in unserer Gruppe an der ETH als selbständiger wissenschaftlicher Mitarbeiter tätig. Aus dieser Zeit stammt seine Verbindung mit dem Tierschutz, war es doch die Stiftung Fonds für versuchstierfreie Forschung (FFVFF), die seinen Lebensunterhalt sicherte. In die gleiche Zeit fällt seine Tätigkeit als Redaktor am ALTEX, das er zusammen mit Christoph Reinhardt und dem FFVFF gegründet hatte. Im Herbst 1986 kam dann der Sprung an die University of Kansas, den er gegen harte Konkurrenz schaffte, zuerst als Assistant Professor, später als Adjunct Professor. Anstelle einer akademischen Karriere zog er es vor, 1990 in die Schweiz zurückzukehren und seine Arbeiten im Rahmen des SIAT, das zu einem großen Teil auch sein geistiges Kind ist, weiter zu führen.

Über diese Forschungen können Sie im ALTEX verschiedene Beiträge lesen; erwähnt sei der Artikel „Das Konzept des Pseudorezeptors für das pharmakologische Screening“ in ALTEX 1/94 sowie die beiden SIAT Newsletter Nr. 1 (ALTEX 1/94) und Nr. 3 (ALTEX 3/94).

Tierversuche sind leider durch Vedanis Verfahren heute noch nicht ganz zu ersetzen. Da aber viele Substanzen zum vornherein als unwirksam ausgeschieden werden können, ergibt sich eine erhebliche Reduktion. In einer fernerer Zukunft können solche Methoden, im Verbund mit den Arbeiten, wie sie Christoph Reinhardt durchführt, wenn nicht zu einem vollständigen, so doch zu einem massiven Abbau belastender Tierversuche führen.



Ich möchte meine Gratulation an beide Preisträger verbinden mit einem herzlichen Dank an die Fleit-

mann-Stiftung, die mit ihrem (auch großzügigen finanziellen) Engagement maßgeblich dazu beiträgt, die

Forschung unserer beiden Arbeitsgruppen und damit die Ziele des SIAT zu fördern.“

hg

Verleihung der Medaille der Medizinischen Fakultät der tschechischen Karls-Universität an Michael Balls (ECVAM) und Horst Spielmann (ZEBET/BGA)

In den Jahren 1991–1994 haben FRAME (Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments) und die Universität Nottingham sowie ZEBET (Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch – Bundesgesundheitsamt) und die Medizinische Fakultät der Freien Universität Berlin in einem EG-TEMPUS-Projekt zum Ersatz von Tierversuchen in der Lehre an der Medizinischen Fakultät der Karls-Universität in Hradec Králové (früher Königgrätz) mit Miroslav Cervinka (Anatomie) und Zusanna Cervinková (Physiologie) zusammengearbeitet. Im Rahmen des EG-TEMPUS-Projektes haben sich die beteiligten Wissenschaftler bei gegenseitigen Besuchen mit den Möglichkeiten vertraut gemacht, auf Tierversuche in der Lehre in allen medizinischen Fächern zu verzichten.

Neben Reisemitteln standen Sachmittel für die Etablierung eines Zellkulturlabors für Praktika an der Karls-Universität zur Verfügung.

Zum Abschluß des dreijährigen Projektes fand am 24.5.1994 in Hradec Králové ein Seminar statt, an

dem die für die Lehre hauptverantwortlichen Hochschullehrer der sieben Medizinischen Fakultäten der Tschechischen Republik teilnahmen. Deren fünf gehören der Karls-Universität an, der ältesten Universität in Mitteleuropa. Außerdem waren Vertreter der Genehmigungsbehörden für Tierversuche anwesend.

Bis zur politischen Wende in der Tschechoslowakei 1989 war die medizinische Ausbildung zentralisiert, und es wurden in den Fächern Physiologie, Pathophysiologie, Pharmakologie, Mikrobiologie und Biologie Tierversuche mit folgenden Spezies durchgeführt: Frösche, Fische, Mäuse, Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen und in Ausnahmefällen auch Hunde. Obwohl bis heute noch keine Tierschutzgesetzgebung in der Tschechischen Republik verabschiedet wurde, konnten die Tierzahlen in der medizinischen Ausbildung drastisch reduziert werden. Das ist sicher nicht nur auf Kontakte mit westlichen Wissenschaftlern zurückzuführen, sondern hat zum Teil auch ökonomische Ursachen. Durch den Kontakt mit FRAME und ZEBET innerhalb des EG-TEMPUS-Projek-

tes haben aber Herr und Frau Doz. Dres. Cervinka ihre Kollegen davon überzeugen können, daß Tierversuche in der medizinischen Lehre nicht mehr unbedingt erforderlich sind. Heute werden nur noch in der Physiologie in zwei Projekten Ratten benötigt, und zwar

1. zur Blutentnahme und
2. bei Stoffwechselforschungen, in denen die Tiere ohne weitere Manipulation in Stoffwechselkäfigen gehalten werden.

Für den Dekan der Medizinischen Fakultät in Hradec Králové war der erreichte Erfolg Anlaß zur Verleihung der Medaille der Karls-Universität an die beiden westeuropäischen Partner im EG-TEMPUS-Projekt zum Ersatz von Tierversuchen in der Ausbildung von Medizinstudenten: **Prof. Michael Balls** - früher Leiter **FRAME**, jetzt Leiter des Europäischen Zentrums zur Validierung von Alternativmethoden (ECVAM), und **Prof. Horst Spielmann** - **ZEBET** und **Universitätsklinikum Rudolf-Virchow der Freien Universität Berlin**.

hsp

Verleihung des Hugo van Poelgeest Preises an Maria Ponec

Frau Dr. Maria Ponec erhielt für die Entwicklung von Alternativmethoden zu Tierversuchen den mit 15.000 holländischen Gulden dotierten Hugo van Poelgeest Preis. Sie entwickelte eine Technik, die es ermöglicht, aus humanen Hautzellen *in vitro* einen vollwertigen Hautersatz mit allen Zellschichten wachsen zu

lassen. Damit können die stark kritisierten Hautirritationsversuche ersetzt werden. Nach Meinung der Jury sind die Arbeiten von Frau Ponec ein gutes Beispiel dafür, wie mit solider Grundlagenforschung möglicherweise der Durchbruch bei der Reduzierung von Standardversuchen in der Toxikologie, Pharmako-

logie und Kosmetikaentwicklung erreicht werden kann.

Die unabhängige Jury war besetzt mit Tj. de Cock Buning (Leiden), L. F. M. van Zutphen (Utrecht), C. H. M. Hendriksen (Bilthoven), J. B. F. van der Valk (Utrecht) und B. Blaauwboer (Utrecht).

Den an den Methoden von Frau Ponec interessierten Lesern sei die Lektüre folgender Artikel empfohlen:

Ponec, M., Weerheim, A., Kempenaar, J., Mommaas, A.-M. und Nugteren D. H. (1988). Lipid composition of cultured human keratinocytes in relation to their differentiation. *Journal of Lipid Research* 29, 949-961.

Ponec, M. (1992). In vitro cultured human skin cells as alternatives to animals for skin irritancy screening. *International Journal of Cosmetic Science* 14, 245-264.

Todd, C., Hewitt, S. D., Kempenaar, J., Noz, K., Thody, A. J. und

Ponec M. (1993). Co-culture of human melanocytes and keratinocytes in a skin equivalent model: effect of ultraviolet radiation. *Arch. Dermatol. Res.* 285, 455-459.

Fartasch, M. und Ponec M. (1994). Improved barrier structure formation in air-exposed human keratinocyte culture systems. *The Journal of Investigative Dermatology* 102, 366-373.

Ponec, M. und Kempenaar J. (1994). Use of human skin recombinants as an in vitro model for testing the irritation potential of cutaneous irritants. *Skin Pharmacol* 277, im Druck

fpg

weiteren der unselbständig erscheinende Literaturbericht „Mensch und Mitgeschöpf unter ethischem Aspekt“³ von G. M. Teutsch, der unter Mitarbeit des Archivs fortgeführt wird, eine Datenbank des Umweltbundesamtes in Berlin zum Umweltschutz und die im Aufbau begriffene deutsche Ergänzung zu der angloamerikanischen „BIOETHICS-LINE“ im Bereich Biomedizin zu nennen. Ferner greifen pädagogische Referateorgane diesen Themenbereich unter dem Aspekt der Vermittlung und Erziehung auf.

Aus der geschilderten bibliographischen Situation läßt sich entnehmen, daß ein vergleichbar kompakter Bestand oder Literaturnachweis zu dem Themenbereich der Ethik im Tier-, Natur- und Umweltschutz im deutschen Sprachraum nicht angeboten wird. Auch ist kein vergleichbares Erschließungs- oder anderes bibliographisches Vorhaben bekannt⁴.

Bericht des Archivs für Ethik im Tier-, Natur- und Umweltschutz für das Jahr 1993

1. Untersuchung zum Stand der überregionalen Literaturversorgung

Um den Stand der Forschung und der Literaturversorgung im Bereich der Ethik im Tier-, Natur- und Umweltschutz zu klären, wurde der 1992 erschienene „Almanach der Praktischen Ethik“¹ herangezogen. Die Auswertung ergab, daß im deutschen Sprachraum auf diesem Gebiet nicht nur im Bereich der Philosophie und Theologie geforscht wird. Auch in der Rechtswissenschaft, Biologie und Human- und Veterinärmedizin finden ethische Fragen der Mensch-Tier- und der Mensch-Natur-Beziehung Beachtung.

¹ Almanach der praktischen Ethik: Forscher, Institutionen, Themen; eine Bestandsaufnahme / Georg Meggle... (Hrsg.). – Opladen: Westdt. Verl., 1992. – 326 S. – ISBN 3-531-12407-2. Dieser Almanach wurde im Rahmen eines vom Bundesministerium für Forschung und Technologie geförderten Projektes erstellt mit dem Ziel einer Bestandsaufnahme der praktisch-ethischen Forschung im deutschsprachigen Raum, vorrangig im Bereich der Philosophie.

Im deutschen Sprachraum gibt es jedoch keine umfassende laufende oder abgeschlossene Bibliographie zu diesem Themenkomplex. Selbst die im Rahmen des Projektes „Praktische Ethik in Deutschland – ihre inhaltlichen und institutionellen Perspektiven“ entstandene Bestandsaufnahme im oben genannten „Almanach der Praktischen Ethik“ kann bei den Standardwerken nur auf eine abgeschlossene englische Bibliographie² verweisen.

Entsprechend der Situation in der Forschung werden Teilbereiche bibliographisch von verschiedenen, allerdings meist angelsächsischen Fachbibliographien und Fachdatenbanken als am Rande zu ihrem Thema gehörig erfaßt. Zu nennen wären hier die Gebiete Philosophie, Theologie, Politik, Soziologie, Ökologie, Umwelt, Sicherheit, Agrarwissenschaft, Biologie und Energietechnik. Im deutschen Sprachraum sind des

² Magel, Charles R.: Keyguide to information sources in animal rights / Charles R. Magel. – London: Mansell, 1989. – XIV, 267 S.

2. Beschreibung des Bestandes des Archivs für Ethik im Tier-, Natur- und Umweltschutz

Die Literatursammlung umfaßt etwa 800 selbständige Titel. Hinzu kommen über 2300 einzelne Beiträge, vorwiegend aus Zeitschriften, und mehr als 100 kleinere Schriften, die dem sog. grauen, schwer zugänglichen Schrifttum zuzurechnen sind. Über 60 % der Titel stammen aus den letzten 15 Jahren, jedoch sind auch ältere Texte vorhanden. Gut 90 % der Texte sind in deutscher Sprache verfaßt, der Rest vorwiegend in englisch.

³ Als Beilage zu der jeweiligen Herbstausgabe des „Rundbrief(es) für alle Freunde von Albert Schweitzer“

⁴ Bei Recherchen im Vademecum deutscher Lehr- und Forschungsstätten und in UFORDAT, einer Datenbank zu Forschungs- und Entwicklungsprojekten im Bereich der Umwelt, wurden keine vergleichbaren Projekte gefunden, und auch im bibliothekarischen Bereich ergab eine Veröffentlichung des Vorhabens in einer verbreiteten Fachzeitschrift keine entsprechende Resonanz.

Zu diesem Bestand kommen noch eine größere Anzahl von Drucksachen aus verschiedenen deutschen Parlamenten sowie Gesetzestexte und Urteile aus dem deutschsprachigen Raum.

Ergänzt wird die Sammlung durch wohl über 2000 deutschsprachige Zeitungsausschnitte mit Meldungen zu interessanten Themen aus der Tagespresse sowie auch grösseren Beiträgen aus dem Feuilleton und den Wissenschaftsbeilagen überregionaler Tages- und Wochenzeitungen.

Die Sammlung wird schon jetzt laufend durch die Auswertung von Zeitschriften und Bibliographien ergänzt. Allerdings werden mehrere gründliche Revisionen zur Optimierung der Liste der durchzusehenden Literatur nötig sein, sobald die Datenbank des Archivs Auswertungen dieser Art zuläßt.

3. Arbeiten des Archivs für Ethik im Tier-, Natur- und Umweltschutz 1993/94

Das Ziel der ersten zwei Jahre nach der Übergabe der Sammlung war der Aufbau des Archivs zu einer funktionierenden bibliothekarisch-dokumentarischen Einheit der Badischen Landesbibliothek, die Einarbeitung und Erschließung des vorhandenen Bestandes und der Fortführung und Erweiterung des Archivs.

Denn ein so viele Wissensgebiete tangierendes Projekt ist auf die gut organisierte Zusammenarbeit mit allen relevanten Abteilungen der Bibliothek – von der Buchbeschaffung bis zu Aus- und Fernleihe – angewiesen. Schließlich geht es nicht nur darum, das Archiv zu einem – trotz der damit verbundenen Mehrarbeit – akzeptierten Glied der Bibliothek zu machen, sondern auch das Archiv und seine Benutzer vor Ort und auswärts sollten jederzeit Zugang zur Basisliteratur der tangierten Fachgebiete haben. Das bedeutet für die Praxis: Die Kataloge des Archivs sind so in die Katalogisierung der Badischen Landesbibliothek und da-

mit der wissenschaftlichen Bibliotheken des Südwestverbundes (Baden-Württemberg und einige angrenzende Gebiete) eingebunden, daß, sobald die technischen Möglichkeiten realisiert sind, ein Übergang der Suche vom Katalog des Archivs auf denjenigen der Badischen Landesbibliothek bzw. anderer Bibliotheken der Region mühelos erfolgen kann.

Die von allen Beteiligten eingebrachte Geduld und Innovationsbereitschaft hat die Integration des Archivs in die Badische Landesbibliothek ermöglicht und wird auch die künftige Arbeit sehr erleichtern.

3.1 Bearbeitung des Bestandes

Zur Zeit ist der Bestand über seine systematische Aufstellung erschlossen. Die maschinelle Erfassung des für die Benutzung interessantesten Teils soll Ende 1994 abgeschlossen sein.

Die selbständigen Titel des Archivs werden in den Südwestverbund katalogisiert, damit indirekt auch an den Verbundkatalog des Deutschen Bibliotheksinstitutes gemeldet und sind somit bundesweit zugänglich. Die Katalogisierung der unselbständigen Literatur erfolgt lokal in einem für das Archiv erworbenen Datenbanksystem. Es ist vorgesehen, umfangreichere Werke und Sammelwerke, wie auch den Zeitschriftenbestand, nicht nur im ganzen, sondern auch mit einzelnen Beiträgen oder Kapiteln zu erschließen.

Als handlicher und öffentlich leichter zugänglicher Nachweis des Bestandes soll eine gedruckte Bibliographie entstehen, die zum einen als immer wieder auf den neuesten Stand gebrachte Gesamtbibliographie und zum anderen in Form entsprechender Teilbibliographien zu einzelnen Themen angeboten werden soll.

Formalkatalogisierung

Um die Formalerschließung der selbständigen Literatur im Südwestverbund zu ermöglichen und gleichzei-

tig die Bücher dem Zugriff der Benutzung nicht zu lange zu entziehen, wurde ein eigener Geschäftsgang für die aus der Bibliothek von G. M. Teutsch stammenden Titel geschaffen.

Ein zweiter neuer Geschäftsgang war nötig, um neue Titel, die von der BLB gekauft werden und für das Archiv interessant sind, nach der Formalerschließung durch die Katalogabteilung nochmals zur Bearbeitung (und dem *download* der Titelaufnahme) dem Archiv zur Verfügung zu stellen.

Ferner wurde mit dem Südwestverbund ein eigenes Abrufzeichen für das Archiv vereinbart (AETI), um den Katalog des Archivs durch Abzüge aus dem Südwestverbund immer wieder aktualisieren zu können.

Die Zeitschriften des Archivs werden nach Abschluß der Formalkatalogisierung der Monographien als Bestände der Badischen Landesbibliothek an die für Deutschland zentrale Zeitschriftendatenbank in Berlin gemeldet und damit dem Leihverkehr zugänglich gemacht.

Die Literatur des Archivs wird in einer eigenen Datenbank des Archivs nachgewiesen werden.

Das hierzu benötigte Datenbanksystem wurde im Rahmen des Bedarfs auch anderer Abteilungen der Badischen Landesbibliothek von der EDV-Abteilung nach gründlicher Prüfung Ende 1993 ausgewählt. Die Wahl fiel auf *allegro-C*, ein Datenbankmanagementsystem, das nicht nur eine gleichzeitig bibliothekarischen und dokumentarischen Normen entsprechende Datenbank verwalten kann, sondern auch flexible Möglichkeiten der Ausgabe und statistischen Auswertung zur Verfügung stellt.

Um die Anforderungen, die an die Qualität der Kataloge einer wissenschaftlichen Bibliothek einerseits und der Dokumentation unselbständiger Literatur andererseits gestellt werden, zu erfüllen, wurde von der Badischen Landesbibliothek auf der Basis der Konventionen des Südwestverbundes ein umfangreiches

Datenformat erarbeitet. Entsprechend aufwendig gestalten sich die Implementation dieses Formates und die Parametrisierung der weiteren benötigten Funktionen wie Import von Daten aus dem Südwestverbund und Listendruck. Jedoch verspricht die nach der Einrichtung des Systems mögliche Automatisierung vieler Arbeitsvorgänge die investierte Zeit bei weitem aufzuwiegen. Die Einrichtung von allegro-C erfolgt seit Anfang 1994 in enger Zusammenarbeit mit den Interessenten in der Badischen Landesbibliothek, vor allem aber dem Archiv.

Für die genannten Arbeiten steht seit Oktober 1993 ein Mitarbeiter der EDV-Abteilung der Badischen Landesbibliothek halbtags zur Verfügung.

Sachliche Erschließung

Für die Sacherschließung der Literatur des Archivs ist eine Liste von vorläufigen Deskriptoren mit einem vorläufigen Thesaurus im Aufbau, da die Erschließung in einer Datenbank über die einer Aufstellungssystematik hinausgehen muß.

3.2 Andere Arbeiten

Im Berichtsjahr sind anhand des vorhandenen Materials auch folgende Arbeiten erstellt worden:

- die 16. Folge des z. Zt. noch unselbständig erscheinenden Literaturberichtes „Mensch und Mitgeschöpf unter ethischem Aspekt“ (G. M. Teutsch unter Mitarbeit von E. Müller);
- eine Auftragsarbeit für die Schweizer „Vereinigung Tierschutz ist Rechtspflicht“: „Wovor soll die geschöpfliche Würde der Tiere geschützt werden?“ (G. M. Teutsch unter Mitarbeit von E. Müller).

4. Benutzungsmöglichkeiten

Aufstellung des Bestandes

Die Materialien wurden in einem eigenen Raum im Lesesaalbereich der Badischen Landesbibliothek (zu dem auch ein Kopierraum gehört) untergebracht und nach sachlichen Gesichtspunkten aufgestellt, wobei die unselbständige Literatur jeweils neben die Monographien zur gleichen Systematikstelle gruppiert wurde. Die bisher benutzte Aufstellungssystematik wurde der Lesesaalsystematik der Badischen Landesbibliothek angepaßt und dabei an einigen Stellen überarbeitet. Die Aufstellung der Bücher erfolgt jetzt in 40 Sachgruppen alphabetisch nach dem Autor bzw. der erstgenannten Person. Diese Umstellung von einer Ordnung nach Stichworten zu einer inhaltlich einsichtigen Gliederung, die zugleich in die systematische Ordnung der Gesamtbibliothek eingepaßt ist, war eine unerwartet schwierige und zeitaufwendige Aufgabe, von deren Erfüllung aber die Effizienz des Archivs abhängt.

Ganze Zeitschriftenjahrgänge kamen, soweit möglich, ebenfalls zur entsprechenden Systemstelle, der größte Teil jedoch mußte gesondert aufgestellt werden.

Das Kleinschrifttum und die unselbständige Literatur wird nach der Katalogisierung aus konservatorischen Gründen in Schubern untergebracht werden, wobei die Anordnung der Titel derjenigen in den Ordnern entsprechen soll.

Benutzung des Bestandes

Die Benutzung ist zur Zeit nur unter Aufsicht im Lesesaal möglich. Monographien können, wie andere Titel des Lesesaals auch, teilweise kurzfristig entliehen werden. Kopieraufträge werden innerhalb von 24 Stunden erledigt, die Kopien auf Wunsch auch zugesandt. Ebenso besteht jetzt schon die Möglichkeit, Kopien zu den bibliotheksüblichen Konditionen schriftlich anzufordern. Das Archiv kann jederzeit auch vom Aus-

land aus in Anspruch genommen werden.

Obwohl das Archiv in der gegenwärtigen Phase nur beschränkt benutzbar ist, meldeten sich aus Basel, Berlin, Eichstätt, Freiburg/Breisgau, Freiburg/Schweiz, Gießen, Heidelberg, Jena, Karlsruhe, Leipzig, München und Würzburg insgesamt 12 Personen, die in bezug auf die relevante Literatur ihres Themas beraten wurden. Es handelt sich um folgende Arbeiten und Themen:

Examensarbeiten: Das Problem des Tierschutzes bei Karl Barth und Albert Schweitzer / Tierschutz und wie ich ihn in der Schule praktizieren kann / Das ethische Problem der Tierversuche / Einsatzmöglichkeiten des Tieres im Bereich Pädagogik, Therapie und Sonderpädagogik / Der Vegetarismus in den deutschsprachigen Printmedien.

Dissertationen: Die Mensch-Tier-Beziehung in der Philosophie des 20. Jahrhunderts / Zum theologischen Hintergrund des Begriffs „Mitgeschöpf“ in Paragraph 1 des Tierschutzgesetzes / Tierschutzrecht vergleichend: Deutschland, Österreich, Schweiz / Der Tierversuch und seine ethische Bewertung heute / Vergleich der tierschutzgesetzlichen Regelungen in Australien und der BRD - Geschichte, Legislative und Umsetzung des Tierschutzgedankens.

Postgraduierten-Arbeiten: Aspekte des soziokulturellen Wandels der Mensch-Tier-Beziehungen / Ethik in der Biologie und Tierversuche.

em



Aufstellungssystematik des Archivs für Tier-, Natur- und Umweltschutz

A Hilfsmittel

Af Wörterbücher, Lexika

B Mensch und Tier in Geschichte, Kultur und Kunst

Bd Tiere in der Geschichte

Bf Tiere in der Kunst allgemein

Bh Tiere in der Literatur

E Mensch und Mitgeschöpf, naturwissenschaftlich

Eb Biologie, Ethologie und Zoologie

Ep Pflanzen

Et Biotechnologie und Gentechnologie

G Mensch und Mitgeschöpf, geisteswissenschaftlich

Gb Theologie (insbesondere Bibelauslegung und Gottesdienste)

Gf Mensch und Mitgeschöpf, theologisch

Gh Mensch und Tier, verschiedene Aspekte

Gk Pädagogik (Erziehung, auch Kind-Tier-Beziehung)

Gm Soziologie (Mensch und Tier, soziologisch)

Go Philosophie (Mensch und Natur)

Gp Rechtsphilosophie

Gs Rechtsfragen

Gu Ethik (ethische Einzelfragen sind den jeweils behandelten Bereichen zugeordnet)

Gw Ethik der Wissenschaft

Gy Humanität, Mitgefühl

P Geschichte des Tierschutzes

Pb Geschichte allgemein

Pg Einzelne Persönlichkeiten

R Das Tier als Nutzobjekt

Rd Freizeit, unter Nutzung oder Mißbrauch von Tieren

Rf Landwirtschaft

Rk Luxusprodukte tierquälerischer Herkunft

Rn Nutztiere

Rp Pelztiere

Rt Tiertötung

Ru Tierversuche

S Das Tier als Schutzobjekt

Sg Schmerzen und Leiden der Tiere

Sm Tierärztliche Fragen

Sk Schutzwürdigkeit (im allgemeinen)

St Tierschutz

T Konsequenzen des Tierschutzes

Tu Vegetarismus

U Natur- und Umwelt

Ua Artenschutz

Uf Naturschutz

Uk Umweltschutz

Uo Natur- und Umweltschutz als Staatsziel

Ut Natur- und Umweltethik

W Institutionen und Organisationen im Bereich der Ethik im Tier-, Natur- und Umweltschutz

Wd Sammlungen

Wk Biographien, bibliographisches Material, Personalbibliographien

Wo Alphabet der Organisationen mit Sekundärliteratur, Selbstdarstellungen, Aktivitäten, Material und/oder Bibliographien

**MEGAT-Nachrichten**

MEGAT besteht nun etwas mehr als ein Jahr. Die folgende Übersicht zeigt die Anzahl und Verteilung der bisherigen Mitglieder:

	A	D	CH	Tschechien	Belgien	Gesamt
Universitäten	6	24	5	1	0	36
Behörden	3	5	2	0	0	10
Industrie	0	4	2	0	1	7
Priv. wiss. Einrichtungen	6	6	2	0	0	14
Tierschutz	0	2	3	0	0	5
Gesamt	15	41	14	1	1	72

Die Vorbereitungen für den 4. Österreichischen internationalen Kongreß über Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen in der biomedizinischen Forschung, gleichzeitig die zweite Jahrestagung der MEGAT, der vom 24.-26. September 1995 an der Universität Linz stattfinden wird, haben bereits begonnen.

Wir möchten auf diesem Weg alle interessierten Personen einladen, Beiträge so früh als möglich einzureichen.

Als Tagungsthemen stehen bereits fest:

Reproduktionstoxikologie
Toxikologische Prüfungen von Kosmetika in der EU:

Kontakt H. Spielmann, ZEBET/
BGA, D-Berlin,
Fax +49-30-7236-2958
Immunisieren und Adjuvantien:
Kontakt K. Cussler, Paul-Ehrlich-
Institut, D-Langen,
Fax +49-610377-1254
Neurotoxikologie: Kontakt Ch. A.
Reinhardt, CH-Zürich,
Fax +41-1-4451535
In vitro Modelle in der Onkologie:
Kontakt H. Tritthart, A-Graz,
Fax +43-316-323468
Recht und Ethik: Kontakt A. Goetschel, CH-Zürich,
Fax +41-1-2626726; F. P. Gruber,
CH-Zürich, Fax +41-1-4228010

Die weiteren Tagungsthemen werden in den nächsten Monaten festgelegt. Für Referate, die zu keinem Tagungsthema zugehörig sind, wird ausreichend Zeit in einer Sitzung „Gastvorträge“ zur Verfügung gestellt.

Für Ihre Wünsche und Anregungen sind wir außerordentlich dankbar (Kontaktperson H. Schöffl, Fax +43-5333-6248)

hsch

An die MEGAT
Mittteleuropäische Gesellschaft für Alternativmethoden zu Tierversuchen
Postfach 748
A - 4021 Linz

Aufnahmeantrag:

Hiermit stelle ich den Antrag, als Mitglied in die Mittteleuropäische Gesellschaft für Alternativmethoden zu Tierversuchen (MEGAT) aufgenommen zu werden.

Name, Vorname, Titel:

Adresse:

Telephon:

Fax

Beruf:

Der jährliche Mitgliedsbeitrag beträgt ÖS 670,- (für Studierende ÖS 280,-).

Dieser Betrag beinhaltet den Bezug der 4 × jährlich erscheinenden Zeitschrift ALTEX – Alternativen zu Tierexperimenten (inkl. Versandkosten), sowie Ermäßigung für die Kongreßreihe über Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen in der biomedizinischen Forschung in Linz (inkl. Tagungsband).

Ich erkläre mich einverstanden, daß meine Personalien in das Mitgliederverzeichnis aufgenommen werden und dieses Verzeichnis versandt wird.

Ort, Datum:

Unterschrift:

SIAT Newsletter 3

Schweizerisches Institut für Alternativen zu Tierversuchen
Swiss Institute for Alternatives to Animal Testing

Aus der Tätigkeit des SIAT Biografik-Labors¹

☛ Wir sind umgezogen !

Das SIAT Biografik-Labor hat Anfang April 1994 neue Räumlichkeiten in Basel bezogen: **SIAT Biografik-Labor, Missionsstraße 60, CH-4055 Basel, Schweiz. Telefon: +41-61-321-0533; Fax: +41-61-321-0540.** Die neuen Labors befinden sich an geschichtsträchtiger Lage im Universitätsquartier, fünf Gehminuten westlich des Spalentors. Das adäquatere Raumangebot an der Missionsstraße erlaubt es auch, Seminare, Produkt-Präsentationen und Kundens Schulung durchzuführen.

Die SIAT Biografik-crew besteht derzeit aus Dr. Angelo Vedani (Leiter), Dr. Paulette A. Greenidge und Dr. Peter Zbinden. Frau Greenidge hat ihren Arbeitsplatz an der ETH Zürich: Das SIAT Biografik-Labor pflegt seit zwei Jahren eine enge Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Gerd Folkers (Inhaber des Lehrstuhls für Pharmazie an der ETH).

Forschung

Das Biografik-Labor befaßt sich seit 1991 hauptsächlich mit der Entwicklung und Validierung von *Pseudoreceptor Modeling*, einer Methode, welche die funktionale Rekonstruktion der dreidimensionalen Struktur eines unbekanntem biologischen Rezeptors erlaubt. Die Bedeutung des

Pseudoreceptor Modeling für die Reduktion und den Ersatz von Tierversuchen besteht darin, daß die Methode dann eingesetzt werden kann, wenn keine oder nur wenig Information über den biologischen Rezeptor zur Verfügung steht – eine Situation, wo bisher fast ausschließlich Tierversuche zielführend waren. *Pseudoreceptor Modeling* erlaubt es erstmals, potentielle Wirkstoffe eines an sich unbekanntem Rezeptors *ex vivo* zu screenen. Vgl. hierzu auch den Artikel „Das Konzept des Pseudorezeptors für das pharmakologische Screening“ in *ALTEX* 1994, 11/1, 11–21.

Im vergangenen Jahr wurden verschiedene Validierungsstudien in Zusammenarbeit mit der pharmazeutischen Industrie durchgeführt (Sandoz Pharma, Basel; Astra Hässle, Göteborg; E. Merck, Darmstadt; Roussel Uclaf, Paris). Aus rechtli-

chen Gründen können diese Resultate (mit einer Ausnahme) derzeit noch nicht publiziert werden. Nach Abschluß der Studien haben sich drei dieser Unternehmen entschlossen, die entsprechende SIAT-Software zu verwenden.

Prinzipiell können Validierungen von *Pseudoreceptor Modeling* Studien entweder darauf ausgerichtet sein, den biologischen Rezeptor möglichst gut zu reproduzieren (strukturelle Reproduktion; vgl. hierzu *ALTEX* 1994, 11/1, 11–21) oder aber die biologischen Aktivitäten eines Trainingssatzes von Wirkstoffen optimal zu reproduzieren bzw. die Aktivitäten von Wirkstoffen außerhalb des Trainingssatzes qualitativ korrekt vorauszusagen (funktionelle Reproduktion). Letzteres wurde kürzlich für eine Serie von zwölf Carboanhydrase-Hemmern am Biografik-Labor durchgeführt. In den folgenden Tabellen sind experimentelle und berechnete Bindungsenergien (Affinität des Wirkstoffes bezüglich des Rezeptors) miteinander verglichen:

Interpretation: Die RMS-Abweichung (*root mean square*) ist mit 0.0555 als gut einzustufen. Die qualitative Reihenfolge der Affinitäten

Tabelle 1: Vergleich experimenteller und berechneter Bindungsenergien

Wirkstoff*	Experimenteller Wert (kcal/Mol)**	Experimenteller Wert (relativ)	Berechneter Wert (relativ)	Abweichung in Prozenten
1. BAAA	-83,842	1,000	1,000	0,0
2. AAA	-82,413	0,987	0,923	-6,4
3. ETZA	-80,752	0,967	0,908	-6,1
4. MTZ	-79,104	0,948	0,917	-3,2
5. SBSA	-78,294	0,938	0,847	-9,7
6. SAM	-78,292	0,938	0,875	-6,7
7. MBSA	-76,392	0,915	0,868	-5,2
8. BSA	-75,741	0,907	0,860	-5,1
9. NTS	-75,400	0,903	0,804	-11,0
10. LBSA	-74,706	0,895	0,870	-2,7
11. NBSA	-73,026	0,875	0,863	-1,3
12. DBSA	-72,909	0,873	0,837	-4,1

RMS-Abweichung: 0,0555 [5,6%]

¹ Das SIAT Biografik-Labor befaßt sich mit der Entwicklung von computer-gestützten Verfahren zum rationalen Entwurf neuer Wirkstoffe (Computer-Aided Drug Design, CADD). Diese umfassen eine Palette von Konzepten zur systematischen Suche nach neuen pharmakologischen Leitsubstanzen.

* BAAA: 2-Butylamido-1,3,4-thiadiazol-5-sulfonamid; AAA: 2-Acetamido-1,3,4-thiadiazol-5-sulfonamid (*Acetazolamid*); ETZA: 6-Ethoxy-benzothiazol-2-sulfonamid (*Ethoxzolamid*); MTZ: 2-Acetimid-3-CH₃-1,3,4-thiadiazol-5-sulfonamid (*Metazolamid*); SBSA: 4-SO₂NH₂-benzolsulfonamid; SAM: 4-NH₂-benzolsulfonamid (*Sulfanilamid*); MBSA: 4-CH₃-benzolsulfonamid; BSA: Benzolsulfonamid; NTS: 2-NO₂-thiophen-4-sulfonamid; LBSA: 4-Cl-benzolsulfonamid; NBSA: 4-NO₂-benzolsulfonamid; DBSA: 3,5-di-Cl-benzolsulfonamid.

** Intrinsic Binding Energy (IBE) = $\Delta G^\circ + \Delta G_{\text{soln}} - \text{TDS}$

(Rang 1 bis 12) wird für acht von zwölf Wirkstoffen korrekt reproduziert. Die größten absoluten Abweichungen werden für NTS (aromatische Nitrogruppe) und SBSA (Di-Sulfonamid) gefunden. Abgesehen vom Wirkstoff mit der größten Affinität (BAAA) werden alle Affinitäten zu schwach „vorausgesagt“. Dies kann damit erklärt werden, daß diese Simulation *in vacuo* – d.h. ohne Berücksichtigung des umgebenden Lösungsmittels (Wasser) – durchgeführt wurde. Das Enzym Carboanhydrase weist aber eine trichterförmige aktive Stelle auf, welche die bindenden Wirkstoffe nicht vollständig vom umgebenden Lösungsmittel trennt.

In einer erweiterten Simulation wurde die Solvathülle des Wirkstoff-

Pseudorezeptor-Komplexes explizit mitberücksichtigt. Dadurch wurde die Übereinstimmung deutlich verbessert:

Interpretation: Die RMS-Abweichung ist mit 0.0223 als sehr gut einzustufen. Die qualitative Reihenfolge der Affinitäten wird für sieben von zwölf Wirkstoffen korrekt reproduziert; die Abweichungen sind aber derart minim, daß der absoluten Reihenfolge keine Bedeutung mehr erwächst.

Dies wirft die Fragen auf, 1. wie genau denn relative Affinitäten prinzipiell vorausgesagt werden können und 2. wie genau sie vorausgesagt werden müssen, um *Pseudoreceptor Modeling* als *screening*-Methode akzeptieren zu können. Schließlich ist zu bemerken, daß die Affinität eines

Wirkstoffes bezüglich eines Rezeptors (⊗ Thermodynamik) nicht ausschließlich für die biologische Wirkung verantwortlich ist. Faktoren wie die mittlere Verweildauer am Rezeptor (Kinetik) sowie metabolisches bzw. toxisches Verhalten werden bisher im *Pseudoreceptor Modeling* noch nicht berücksichtigt. Dennoch muß für einen potentiellen Wirkstoff eine hinreichende Affinität zum Rezeptor vorliegen.

Um die erste Frage zu beantworten, haben wir an Stelle des Pseudorezeptors (also eines Rezeptormodells) die experimentelle Struktur verwendet. Diese steht für das Enzym Carboanhydrase zur Verfügung; im allgemeinen ist diese jedoch nicht bekannt. Carboanhydrase eignet sich daher besonders für die Validierung des Konzeptes. Um die Frage zu beantworten, „wieviel“ vom Rezeptor bekannt sein muß², um die Affinität eines Wirkstoffes einigermaßen sicher vorauszusagen, haben wir untersucht, wie dick die „Rezeptorschale“ um den Wirkstoff sein muß, um hinreichend genaue Information über die Bindungsaffinität zu erhalten.

Interpretation: Es fällt auf, daß die RMS-Abweichung nicht wie erwartet mit zunehmender Schalendicke abnimmt: Die scheinbar beste Übereinstimmung³ (95.05%) wird bei einer „Schalendicke“ von nur 4.0 Å gefunden, was gerade einer „Schicht“ Aminosäuren entspricht; die mäßigste (91.50%) bei 6.0 Å.

Dieses „nicht-lineare Verhalten“ ist eine Folge des verwendeten Kraftfeldes – einer empirisch gefundenen mathematischen Beziehung

Tabelle 2: Vergleich experimenteller und berechneter Bindungsenergien unter Berücksichtigung der Solvathülle des Wirkstoff-Pseudorezeptor-Komplexes

Wirkstoff	Experimenteller Wert (kcal/Mol)	Experimenteller Wert (relativ)	Berechneter Wert (relativ)	Abweichung in Prozenten
1. BAAA	-83,842	1,000	1,000	0,0
2. AAA	-82,413	0,987	0,948	-3,9
3. ETZA	-80,752	0,967	0,937	-3,1
4. MTZ	-79,104	0,948	0,943	-0,5
5. SBSA	-78,294	0,938	0,967	3,1
6. SAM	-78,292	0,938	0,911	-2,9
7. MBSA	-76,392	0,915	0,906	-1,0
8. BSA	-75,741	0,907	0,901	-0,7
9. NTS	-75,400	0,903	0,864	-4,3
10. LBSA	-74,706	0,895	0,895	0,0
11. NBSA	-73,026	0,875	0,892	1,9
12. DBSA	-72,909	0,873	0,879	0,7

RMS-Abweichung: 0,00223 [2,2%]

Tabelle 3: Vergleich experimenteller und berechneter Bindungsenergien unter Verwendung des wahren Rezeptors in Abhängigkeit von der Dicke der Rezeptorschale

„Schalendicke“	Aminosäuren*	RMS-Abweichung (für 12 Wirkstoffe)
4,0 Å	19	0,0495 [4,95%]
6,0 Å	29	0,0850 [8,50%]
8,0 Å	52	0,0709 [7,09%]
10,0 Å	79	0,0676 [6,76%]
12,0 Å	100	0,0830 [8,30%]
Gesamtes Enzym: 15–18 Å	260	0,0691 [6,91%]

* Wenn ein beliebiges Atom einer bestimmten Aminosäure innerhalb der definierten Kontaktdistanz zum Wirkstoff lag, wurde die ganze Aminosäure berücksichtigt.

² Bekanntlich umfaßt die Bindungsstelle eines Rezeptors nur ca. 10–15% der typischerweise 100–500 Aminosäuren des ganzen Rezeptors, während der Rest dazu dient, eben diese aktive Stelle in der räumlich korrekten Faltung zu stabilisieren, um die sichere Erkennung des Substrats (natürlicher Wirkstoff) zu gewährleisten. Im Gegensatz zum biologischen Rezeptor besteht ein Pseudorezeptor („Leihmutter“) aus einer bis maximal zwei „Lagen“ an Aminosäuren $3 \text{ Übereinstimmung [in \%]} = (1.0 - \text{RMS-Abweichung}) \cdot 100$

(vgl. ALTEX 1994, 11/1, 11–21 oder *J.Am.Chem.Soc.* 1990, 112, 4759–4767). Aufgrund dieser Simulation läßt sich die Grenze für die Voraussagegenauigkeit der Affinität eines Wirkstoffes mittels *Pseudoreceptor Modeling* bei 5–8% vermuten. Scheinbar genauere Werte beruhen auf zufälligen Fehlern! Fairerweise muß noch angefügt werden, daß diese „absolute untere Grenze“ bei einer Simulation in Lösung noch um einige Prozentpunkte verbessert werden könnte. Diese Daten sind derzeit aber noch ausstehend.

Die zweite Frage ist erheblich schwieriger zu beantworten, denn wie aus den Tabellen ersichtlich wird, handelt es sich bei den relativen Affinitäten um kleine Differenzen relativ großer Zahlen (absolute Affinitäten in kcal/Mol). Diese großen Zahlen sind – gerade weil auf experimentellen Daten beruhend – auch mit Fehlern behaftet. Werden die Unterschiede solcher mit Fehler behafteten großen Zahlen kleiner, so sinkt auch die Signifikanz der Differenzen. Da die experimentell bestimmten Affinitäten – die für eine Validierung herangezogen werden – mit 5 bis 10% Fehler (bei Messungen an Zelllinien aufgrund von Homogenitätsproblemen bis zu einem Faktor 10!) behaftet sind, ist die Festlegung der „Vertrauensgrenze“ einer Validierung bei 20% wohl zulässig. Dies ist jedoch für die Ziele des CADD bezüglich der 3R (insbesondere des *Reduce*) hinreichend; geht es doch darum, schwach oder unwirksame Substanzen möglichst frühzeitig *in computo* zu erkennen und aus dem Evaluationsverfahren auszuschließen, bevor Tierversuche notwendig werden.

Bisher wurde das am SIAT Biografik-Labor entwickelte *Pseudoreceptor Modeling*-Konzept an vier Enzymen (Carboanhydrase I und II, Thermolysin, H^+/K^+ -ATPase) und vier Rezeptoren (NMDA, 5HT₂, Integrin und Progesteron) getestet und fünf davon (Carboanhydrase, H^+/K^+ -ATPase, NMDA, 5HT₂, Progesteron) auch validiert. In einer nächsten Phase sind – in Zusammenarbeit mit

Industrie und Hochschulen – weitere Validierungsstudien an biomedizinisch relevanten Systemen geplant. Über die Ergebnisse dieser Studien wird in ALTEX und anderen Journalen berichtet werden.

Für die mittlere Zukunft ist es geplant, *Pseudoreceptor Modeling* – unter Verwendung von Substanzen mit vergleichbaren toxischen Wirkungen – zur Generierung von „Toxorezeptoren“ anzuwenden. Ein solcher „Toxorezeptor“ ist als dreidimensionale Struktur (Miniprotein) zu verstehen, an der sich molekulare Wechselwirkungen (die möglicherweise für akut toxische Wirkungen verantwortlich sind oder die Bildung toxischer Mutanten fördern) erkennen und quantifizieren lassen. Das – zugegebenermaßen noch ferne – Ziel ist es, eine Datenbank mit solchen „Toxorezeptoren“ zu erstellen und potentielle Wirkstoffe *in computo* auf ihr toxisches Potential daran zu *screenen*.

av

Kommunikation -Fundament des Lebens



John Dittami
(Hrsg.)
Signale und
Kommunikation

Dieses Buch dokumentiert ein faszinierendes Panorama der modernen Erforschung von Kommunikation aus biologischer Sicht. Zahlreiche Beiträge führender Wissenschaftler gewähren einen spannenden Einblick in die Möglichkeiten, Mechanismen und Probleme des Informationsaustausches zwischen Zellen, Tieren und Menschen.

Aus dem Inhalt: Signalübertragung zwischen Zellen · Mimikry bei Pflanzen · Kommunikation beim Douglasien-Käfer · Wie Affen sich verstehen · Die Hypothese der Affektlogik · Sprache und Gehirn.
1993, 200 Seiten, Broschur
DM 48,-/öS 375,-/sFr 49,40
ISBN 3-86025-214-3

Spektrum
AKADEMISCHER VERLAG

Vangerowstraße 20 · 69115 Heidelberg

Tagungsberichte

Biometrische Methoden zur Planung, Auswertung und Validierung von *in vitro* Verfahren als Ersatz für Tierversuche in der Toxikologie (BMFT-Verbundprojekt Biometrie)

Statusseminar in Hannover, Medizinische Hochschule, 28. und 29. März 1994

1992 wurde im BMFT-Förderschwerpunkt „Ersatzmethoden zum Tierversuch“ ein Verbundprojekt „Biometrie“ etabliert. Projektleiter ist Prof. Berthold Schneider (Medizinische Hochschule, Hannover). Weiterhin sind Prof. Hermann-Georg Holzhütter (Charité der Humboldt-Universität, Berlin), Dr. Gerd Nürnberg (BIORAT, Rostock) und ZEBET (Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin BgVV, Berlin) beteiligt. Im März 1994 stellten die verschiedenen Arbeitsgruppen des Verbundprojektes ihre Ergebnisse vor.

Hauptthemen des Statusseminars waren:

1. Auswertung von Konzentrations-Wirkungskurven
2. Evaluation und Evaluationsstudien
3. Biometrische Versuchsplanung und Reduktion der Tierzahl bei Toxizitätstests.

Für die Entwicklung biometrischer Modelle stehen häufig nicht ausreichend experimentelle Daten zur Verfügung. In letzter Zeit haben deutsche Laboratorien in einer größeren Zahl an nationalen und internationalen Validierungsprojekten teilgenommen. Mit Hilfe dieser Daten bemühen sich die Teilnehmer am BMFT-Verbundprojekt „Biometrie“, konkrete Lösungsvorschläge für die angesprochenen biometrischen Probleme bei der Validierung zu erarbeiten.

Biometrische Probleme bei Validierungsstudien

Biometrische Planung und Prüfung der Reproduzierbarkeit (Schneider, Hannover)

Bei seiner Einführung in die Thematik stellte Schneider zwei wesentliche Herausforderungen für die Biometrie bei der Etablierung und Validierung von toxikologischen *in vitro* Methoden heraus, nämlich

- a) die Prüfung der Zuverlässigkeit bzw. Reproduzierbarkeit der Methode,
- b) Methoden zur Vorhersage von *in vivo* Reaktionen aufgrund der *in vitro* Daten.

Schneider begrüßte die Bemühungen zur Vereinheitlichung des methodischen Vorgehens bei der Validierung von *in vitro* Methoden, wie z. B. den 1. CAAT/ERGATT-Workshop über die Validierung von Alternativmethoden, der 1990 in Amden (Schweiz) stattfand. Begriffe und statistisches Vorgehen bei Validierungsprojekten sind seitdem klar definiert. Leider hat man es auf dem Amden-Workshop versäumt, die biometrischen Methoden zur Bestimmung der Zuverlässigkeit und der Prognose der *in vivo/in vitro* Korrelation genauer zu definieren (s. oben a) und b)).

Schneider forderte, daß in Zukunft bei Validierungsstudien bereits vor Beginn der experimentellen Phase eine biometrische Planung unerlässlich sein muß. Dabei ist bei der Planung der Datenerfassung zu berücksichtigen, welche Qualität die *in vitro* Daten aufweisen und wie differenziert später die Prädiktion von *in vivo* Daten aufgrund der *in vitro* Daten sein soll, wie z. B. lineare und logarithmische Skalen bei den *in*

vitro Methoden und Ja/Nein-Antworten bzw. Klassifizierung in mehrere Toxizitätsstufen in den toxikologischen Tierversuchen.

Am Ende der biometrischen Auswertung von *in vivo/in vitro* Korrelationen steht die Bestimmung des prädiktiven Wertes einer Methode. Dabei sind positive und negative prädiktive Werte besonders wichtig, d. h. wie oft die *in vitro* als positiv für eine Reaktion erkannten Prüfsubstanzen auch *in vivo* eine positive Reaktion hervorrufen. In gleicher Weise ist für negative Stoffe der negativ prädiktive Wert zur Beurteilung einer Methode wichtig. Es ist kaum zu erwarten, daß eine einfache *in vitro* bzw. Zellkulturmethode das komplexe Geschehen vorhersagen kann, das auch bei einfachen toxikologischen Reaktionen abläuft, wie z. B. Reizwirkung an Auge oder Schleimhaut. In diesen Fällen bietet die Kombination verschiedener *in vitro* Methoden zu sog. „Prüfbatterien“ möglicherweise einen Ausweg. Stehen verschiedene *in vitro* Methoden mit unterschiedlichen Meßparametern bzw. toxikologischen Endpunkten zur Auswahl, so kann der Biometriker mit Hilfe der Diskriminanzanalyse die entscheidenden Tests bzw. Endpunkte identifizieren, die bei einer *in vitro* Prüfbatterie berücksichtigt werden sollten.

Bestimmung der *in vitro/in vivo* Korrelation

Besonders kritisch und bisher ungeklärt sind die biometrischen Vorgaben für die *in vitro/in vivo* Korrelation. Oftmals werden einfache lineare Zusammenhänge angenommen, obwohl auch *in vivo* komplexere, meist nicht lineare Dosis/Wirkungs-Korrelationen die Regel sind, die sich beispielsweise mit der partiellen Regressionsanalyse erfassen lassen (Holzhütter).

Bei dem von den amerikanischen Behörden 1993 durchgeführten IRAG-Workshop über die Zuverlässigkeit von *in vitro* Methoden zur Prüfung auf augenreizende Eigenschaften als Ersatz für den Draize-

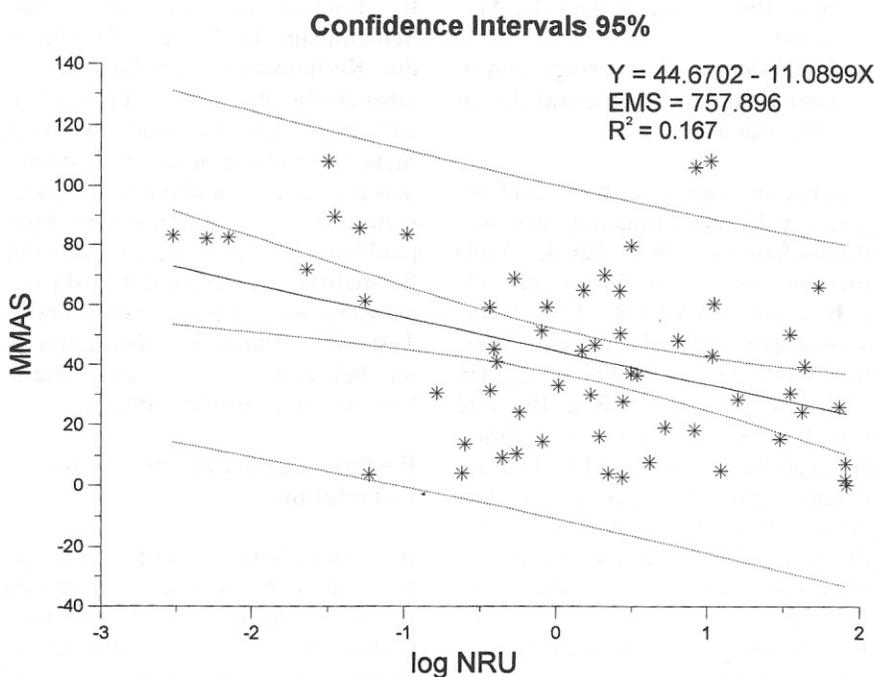
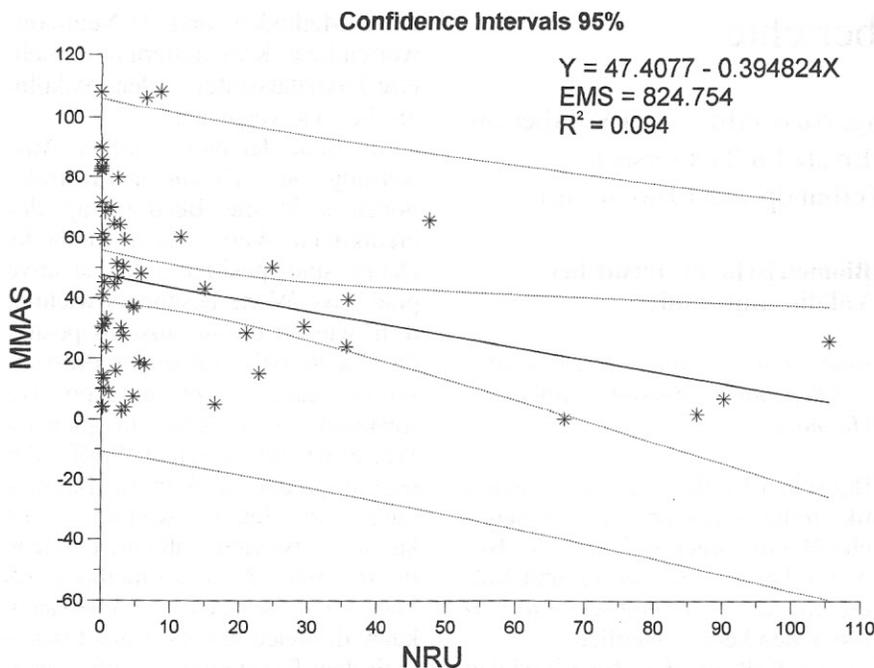


Abbildung 1: „Scatter plots“ zur Darstellung der *in vivo/in vitro* Korrelation aus einer Validierungsstudie von Alternativmethoden zum Draize-Test am Kaninchenauge. Aufgetragen ist der Draize-Score als MMAS auf der y-Achse von 0 bis 110 gegen die Zytotoxizität, die im Neutralrot-Test ermittelt wurde (NRU).

In *Abbildung 1a* wurden die NRU Zytotoxizitätsdaten linear aufgetragen und in *Abbildung 1b* logarithmisch. In beiden Fällen sind die Regressionsgerade (r) mit Standardabweichung und 95 % Vertrauensgrenze dargestellt. Die Abbildungen zeigen, daß die logarithmische Auftragung der Neutralrot-Werte im „scatter plot“ die biometrischen Zusammenhänge sehr viel besser veranschaulicht, als die lineare Darstellung in *Abbildung 1a*. Eigentlich ist nur *Abbildung 1b* akzeptabel, da die Zytotoxizität in einem logarithmischen Maßstab ermittelt wird.

Test am Kaninchenauge standen die Bemühungen um statistische Bewertung der *in vitro/in vivo* Korrelation im Vordergrund des Interesses. Beim Draize-Test werden eine Reihe unterschiedlicher Reaktionen, wie z. B. Rötung, Schwellung, Entzündung, Trübung und Perforation an den verschiedenen Teilen des Auges beobachtet, nämlich an Bindehaut, Cornea, Iris und evtl. Linse. Erwartungsgemäß zeigte sich bei diesen Studien, daß die unterschiedlichen Parameter, die mit den einzelnen *in vitro* Methoden bestimmt werden, in unterschiedlicher Weise mit den toxiologischen Reaktionen im Kaninchenauge korrelieren.

a) Partielle Regressionsanalyse (Holzhütter, Berlin)

Die derzeit für die Beurteilung von *in vitro/in vivo* Korrelationen benutzten Verfahren wurden von Holzhütter kritisch gewürdigt.

Die einfachste Methode zur Beurteilung der *in vivo/in vitro* Korrelation ist die Herstellung sogenannter „scatter plots“, bei denen alle *in vitro/in vivo* gemessenen Werte in einem einfachen Koordinatensystem aufgetragen werden. Dabei wird üblicherweise eine Variable im Test gegen eine Variable aus dem anderen Test aufgetragen, so daß bei Tests mit mehreren Endpunkten eine größere Zahl von „scatter plots“ erforderlich ist. Die Güte der Prädiktion wird mit Hilfe der Regressionsgeraden (r) ermittelt, die im einfachsten Falle linear sein kann. Zusätzlich wird üblicherweise der 95%ige Vertrauensbereich der Prädiktion ermittelt. Charakteristische Beispiele für günstige und ungünstige Darstellungen sind in den Abbildungen 1a und 1b wiedergegeben, und zwar für die Korrelation des einfachen 3T3 Neutralrot-Zytotoxizitätstests für Stoffe, die entsprechend ihrem Reizpotential gleichmäßig über die Draize-Skala verteilt ausgewählt wurden (von nicht reizend bis stark reizend bzw. ätzend). Die Abbildungen 1a und 1b lassen auch ohne weitere biometrische Auswertung erkennen, daß die

Korrelation der Zytotoxizitätsdaten mit den Draize-Daten unbefriedigend ist.

Holzhütter hatte 1993 bei der obengenannten IRAG-Studie mit Hilfe der partiellen Regressionsanalyse speziell für den HET-CAM-Test am bebrüteten Hühnerei nachweisen können, daß die einzelnen im HET-CAM-Test bestimmten Parameter jeweils nur mit einigen der *in vivo* bestimmten Parameter korrelieren. Das gilt nicht nur für HET-CAM-Daten, die im Rahmen der in Deutschland vom BMFT geförderten Validierungsstudie erhoben wurden, sondern auch für HET-CAM-Tests, die in Frankreich, Österreich und den USA durchgeführt wurden.

Anstelle einer einfachen linearen Korrelation schlägt Holzhütter für die *in vivo/in vitro* Korrelation eine partielle lineare Regression vor, für die sich eine Verwendung von drei Regressionsgeraden als ausreichend erwiesen hat. Bei Verwendung partieller linearer Regressionsmodelle ist die Prädiktion der *in vivo* Reaktion erheblich besser. Bisher wurden solche etwas anspruchsvolleren biostatistischen Modelle leider kaum angewendet.

b) Diskriminanzanalyse (Glaser, Hannover)

Mit der Diskriminanzanalyse lassen sich die Meßparameter identifizieren, die in besonderer Weise geeignet sind, zwischen unterschiedlichen Eigenschaften von Stoffen zu unterscheiden, z. B. zwischen nicht wirksamen und wirksamen Stoffen bezüglich ihrer augenreizenden Eigenschaften. Die Diskriminanzanalyse gestattet es also zu prüfen, welche Parameter, die im HET-CAM-Test gemessen werden, wie z. B. Hämorrhagie, Lyse und Koagulation, bei unterschiedlichen Prüfkonzentrationen des Stoffes (1 %, 10 %, 100 %) am besten geeignet sind, die stark augenreizenden Stoffe vorauszusagen. Weiterhin läßt sich prüfen, welche Meßparameter am besten mit schwach augenreizenden Eigenschaften korrelieren. Überraschen-

derweise zeigte sich, daß die Bestimmung der Koagulation der Proteine der CAM bei einer 10%igen Lösung sich am besten eignet, stark augenreizende Stoffe zu identifizieren. Sicher hat es auch damit zu tun, daß die Koagulation beim HET-CAM-Test derjenige Parameter ist, der am reproduzierbarsten zu bestimmen ist, d. h. die Meßwerte weisen eine sehr viel geringere Streuung auf als Lysis und Koagulation.

Die Diskriminanzanalyse zeigte außerdem, daß zur Identifizierung stark augenreizender Eigenschaften die Koagulation einer 100%igen Lösung sehr viel schlechter geeignet war, und daß die Zytotoxizität, die mit dem Neutralrot-Test in 3T3-Zellen bestimmt wurde, nicht zur Identifizierung augenreizender Stoffe geeignet ist.

Überraschenderweise zeigte sich, daß bei der Kombination verschiedener Meßparameter des HET-CAM- und des 3T3 Zytotoxizitäts-Tests die Kombination der Ergebnisse der Koagulation der 10%igen Lösung und der Zytotoxizität das beste Ergebnis bringt. Das liegt sicher daran, daß es sich dabei um die beiden am stärksten diskriminierenden Parameter aus zwei sehr unterschiedlichen *in vitro* Tests handelt.

c) CART-Test (Hecker, Hannover)

Hecker stellte ein völlig neues System der biometrischen Analyse zur Klassifizierung von Stoffen bezüglich ihrer toxikologischen Eigenschaften vor. Mit der sogenannten CART-Analyse (*classification and regression trees*) werden Entscheidungen zur Berücksichtigung unterschiedlicher, *in vitro* bestimmter Parameter für die Klassifizierung *in vivo* mit Hilfe von sogenannten „Entscheidungsbäumen“ getroffen. Mit der Regressionsanalyse werden in einem ersten Schritt entscheidungsrelevante Parameter ermittelt und gewichtet. Wie bei Bäumen, deren Äste sich verzweigen, kann man die einzelnen *in vitro* Endpunkte nacheinander zur Entscheidungsfindung für die toxikologische Klassifizie-

rung einsetzen. Hecker konnte mit Hilfe von HET-CAM-Daten aus dem deutschen Validierungsprojekt und den insgesamt neun unterschiedlichen Parametern, die in diesem Test bestimmt werden, aufgrund der unterschiedlichen Gewichtung der einzelnen Parameter nacheinander zu einer überraschend guten Prädiktion der *in vivo* Daten kommen. Die CART-Diskriminanzanalyse führt in Abhängigkeit der Parameter beispielsweise zu einem Entscheidungsbaum mit 5, 12 oder 14 Entscheidungsknoten.

Überraschenderweise kam Hecker mit der CART-Analyse zu dem Schluß, daß die Koagulation der 10%igen Lösung und die im 3T3-Test bestimmte Zytotoxizität diejenigen Parameter sind, die sich am besten für die Identifizierung stark augenreizender Stoffe eignen.

Die Bemühungen der *in vivo/in vitro* Korrelation mit Hilfe der Diskriminanzanalyse sind zwar noch sehr neu. Dennoch zeigen die von den am BMFT-Verbundprojekt „Biometrie“ beteiligten Arbeitsgruppen vorgestellten Ergebnisse, daß nur die Berücksichtigung moderner biometrischer Methoden die Prädiktion von *in vitro* Methoden bei sicherheitstoxikologischen Entscheidungen stark verbessert und somit auch eine Akzeptanz erleichtert.

Die Ergebnisse der unterschiedlichen Arten der Diskriminanzanalyse unterstreichen, daß bei der Entwicklung von *in vitro* Tests mit Hilfe der Diskriminanzanalyse-Verfahren bereits versucht werden sollte, stark diskriminierende Parameter zu berücksichtigen. Bei der von verschiedenen Arbeitsgruppen entwickelten Auswertung des HET-CAM-Tests (Henkel KGaA, BGA) wurden zum großen Teil Parameter berücksichtigt, die nicht ausreichend diskriminieren, wie z. B. die Parameter für Hämorrhagie. Die Beschränkung auf die am besten diskriminierenden Parameter führt selbstverständlich zu besseren Aussagen der *in vitro* Methoden.



Biometrische Auswertung von Konzentrations-Wirkungs-Kurven

Ein Schwerpunkt des Statusseminars waren biometrische Methoden zur optimalen Auswertung von Dosis/Wirkungs-Korrelationen. Die in dem Verbundprojekt mitarbeitenden Wissenschaftler der BIORAT GmbH, Rostock, stellten die von ihnen entwickelte *Software* KOWIRA (Konzentrations-Wirkungs-Analyse) vor, die im Rahmen des Verbundprojektes entwickelt und standardisiert wurde. Insbesondere eignet sich KOWIRA für die Erfassung nicht linearer Funktionen, die mit den üblichen *Software*-Systemen nur schwer zu erfassen sind. KOWIRA ist ein MS-DOS-Programm, das auf den üblichen PC's läuft und menügesteuert ist. Es liegt inzwischen als MS-WINDOWS-Programm vor und wird derzeit mit Schnittstellen ausgerüstet, die eine *on line* Erfassung der Werte von den üblicherweise bei Zytotoxizitätstests eingesetzten ELISA-Readern ermöglicht. Das haben Zytotoxizitätsuntersuchungen gezeigt, die im Rahmen von BMFT-Validierungsprojekten an der Universität Kiel, Institut für Toxikologie, und bei ZEBET aufgrund der Validierungsstudie von Alternativmethoden zum Ersatz des Draize-Tests durchgeführt wurden. Das KOWIRA-System ist benutzerfreundlich und erleichtert die Auswertung von Daten, die in verschiedenen Labors bei Validierungsstudien erarbeitet werden. Holzhütters „*fit-graph*“ Algorithmen zur Erfassung nicht monotoner Kurvenverläufe werden seit der Biometrie-Tagung in Hannover, über die hier berichtet wird, ebenfalls bei KOWIRA berücksichtigt.

Aufgrund der positiven Ergebnisse, die bisher mit KOWIRA erarbeitet wurden, wird diese *Software* bei Validierungsstudien, in denen Zytotoxizitätstests eingesetzt werden, Berücksichtigung finden, wie z. B. bei der BMFT-Validierungsstudie zum Ersatz des Fischtests nach dem Abwasserabgabengesetz.

hsp

KOWIRA - ein Windows-Programm zur Konzentrations-Wirkungs-Analyse

- On-line Datenerfassung von Readern verschiedener Hersteller wie Dynatec, Technomara, Bio Tek u.a. (weitere Gerätetypen auf Anfrage)
- Ablage der Daten in Standard-Dateiformat (wichtig für Verbundprojekte) inklusive von Protokolldaten zur Beschreibung des Versuches (z.B. Substanzcode, Labor, Anzahl der Zellen, Art des Experimentes u.ä.)
- Statistische Auswertung (Schätzung von Mittelwerten, Standardabweichung, ED50% und EDp mit p beliebig ($0 < p < 100\%$), Kurvenparameter u.a.)
- komfortable Grafikausgabe in Extrafenster mit zahlreichen Gestaltungselementen
- Anpassung der Daten an 10 verschiedene nichtlineare monotone, ein lineares und ein nichtmonotones Modell möglich
- Auswahl zwischen 4 verschiedenen Anpassungskriterien (Methode der kleinsten Quadrate, Akaike-, Schwartz- oder Mallows-Kriterium)
- Standard-Windows-Oberfläche, Mergedokumentenansicht mit Menü, Statuszeile, Toolbar und Hotkeys
- eingebauter Dateneditor, Einlesemöglichkeit von Daten aus anderen Anwendungen, Übernahme der Daten oder der Auswertungen inklusive Grafiken in alle Standard-Windows-Programme



BIORAT GmbH

Zentrum für Statistische Beratung und Datenverarbeitung

Joachim-Jungius-Str. 9, 18059 Rostock

Tel: +49 (381) 40 59 610, Fax: +49 (381) 40 59 200

Diskussion über Primatenversuche in Jülich

KFA Jülich, 14. April 1994

Hirnforschung, die an Primaten durchgeführt wird, ist mittlerweile zu einem Reizthema für beide Seiten, Wissenschaft und Tierschutz, geworden. Aus Sicht der Wissenschaftler ist sie ein unverzichtbarer Teil ihrer Arbeit. Bei den Tierschützern aber ist sie verpönt, da die Versuche fast immer eine extreme Belastung für die Tiere bedeuten. Bei Manipulationen am Affengehirn, für viele ein schockierender Gedanke, stellt sich die Frage, ob eine humane Ethik dies zulassen kann. In der Diskussion, die durch die Medien und emotionale Tierschützer auf der einen Seite und oft verständnislose Wissenschaftler auf der anderen Seite hochgeschaukelt wurde, haben sich die Fronten verhärtet. Die Folge

sind z. B. extreme Belastungen für Wissenschaftler, die an solchen Experimenten beteiligt sind: Forscher, die im Untergrund leben um sich nicht zu gefährden. Viele Tierexperimentatoren schweigen lieber über das, was hinter ihren verschlossenen Labortüren geschieht.

Wenn es doch zu einer Diskussion kommt, sind die Wissenschaftler nicht dazu bereit, ihre laufenden Experimente zu ändern, oder sie berufen sich auf die schon erteilten Genehmigungen. Nur schwer können dann aus der Diskussion gewonnene Erkenntnisse noch in die Praxis umgesetzt werden.

Das Forschungszentrum Jülich beschreitet hier neue Wege. Im Rahmen eines von Doktoranden organisierten Studium Universale fand eine Veranstaltung statt, auf welcher Ex-

perimente mit Primaten diskutiert wurden, die gerade erst in der Planungsphase sind, für die noch nicht einmal die Anträge bei der Genehmigungsbehörde gestellt wurden. Auch die internen Gremien des Forschungszentrums haben noch nicht entschieden, ob Versuche dieser Art hier durchgeführt werden sollen.

Am Nachmittag des vierzehnten April sprachen vor ca. 300 Mitarbeitern des Forschungszentrums Prof. Ernst Pöppel, Vorstandsmitglied des Forschungszentrums, zuständig für den Bereich Lebenswissenschaften, und Dr. Franz P. Gruber, wissenschaftlicher Leiter des Fonds für versuchstierfreie Forschung in Zürich, über dieses Thema. Es folgte eine lange Diskussion mit den sehr interessierten Mitarbeitern des Forschungszentrums.

Das Forschungszentrum Jülich, einst als KFA, Kernforschungsanlage, gegründet, hat seitdem seine Struktur verändert und neue Forschungsschwerpunkte gesetzt. Einer dieser neuen Schwerpunkte ist die Hirnforschung, die von Prof. Ernst Pöppel und Prof. Hans W. Müller-Gärtner, Leiter des Instituts für Medizin, aufgebaut wird. Demnächst werden in Jülich vier verschiedene bildgebende Verfahren zur Untersuchung des Gehirns zur Verfügung stehen, nämlich PET (Positron-Emissions-Tomographie), SPECT (Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie), NMR (Kernspin-Resonanz-Tomographie) und MEG (Magneto-Enzephalographie), die über Hochleistungsrechner miteinander verknüpft werden sollen. Diese auf der Welt einmalige Kombination möchten die Jülicher Forscher ergänzen durch die Haltung geeigneter Versuchstiere, Tiere, deren Gehirn demjenigen des Menschen möglichst ähnlich sein soll, also Affen.

Pöppel hielt einen Vortrag über eine Versuchsreihe zur Erforschung von Sehbehinderungen nach einem Schlaganfall. Sehr anschaulich erklärte er den Stand des Wissens und legte dann dar, welche Fragen mit den Experimenten, für die eine

künstlich hervorgerufene, lokale Schädigung des Affenhirns notwendig ist, beantwortet werden sollen. Gruber wies in seinem Vortrag auf die besonderen Probleme bei der Beschaffung und Haltung von Primaten im allgemeinen und ihre extreme Belastung in diesen speziellen Experimenten hin. Bei der den Versuchen vorausgehenden Güterabwägung müsse dies unbedingt berücksichtigt werden. Er gab zu bedenken, daß nicht alles, was gesetzlich erlaubt ist, auch ethisch zu rechtfertigen ist.

Die anschließende Diskussion im Plenum hielt das faire und sachliche Niveau, das die Beiträge der beiden Experten vorgegeben hatten. Es wurden konkrete Fragen zu den geplanten Versuchen und auch weitergehende Fragen zur Problematik der Tierversuche gestellt. Wie gut wird die Übertragbarkeit dieser Experimente an Primaten auf den Menschen sein, zumal gerade bei der Behandlung von Schlaganfallpatienten ihre Kooperationsbereitschaft entscheidend für den Erfolg ist? Hier sah auch Pöppel ein Problem, das bei der Planung der Experimente zu berücksichtigen ist. Sind Experimente dieser Art auch im Rahmen einer reinen Grundlagenforschung zu rechtfertigen, oder sollten auch die deutschen Wissenschaftler hier einen Erkenntnisverzicht üben, wie es in den Ethischen Grundsätzen der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften und der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft festgesetzt ist? In dieser Frage waren die Meinungen sehr unterschiedlich.

Zwei der Diskussionspunkte werden wahrscheinlich eine praktische Auswirkung im Forschungszentrum Jülich haben. Die Doktoranden klagten, daß in ihren naturwissenschaftlichen Studiengängen das Wort Ethik gar nicht vorkäme. Pöppel nahm dies als Anregung für den Vorstand, Veranstaltungen zum Thema Ethik für die Doktoranden im Forschungszentrum anzubieten. Auch der Vorschlag, eine interne Kommission einzurichten, die die

Tierversuche beratend und eventuell auch kontrollierend betreut, wurde von ihm positiv aufgenommen.

Vorträge und Diskussion an diesem Nachmittag zeigten, wie zwei Experten, die grundsätzlich ähnlicher Meinung sind, im konkreten Fall zu unterschiedlichen Entscheidungen kommen können: Obwohl Pöppel viele der Bedenken, die von Gruber und auch von Zuhörern geäußert wurden, teilt, hält er die Primatenexperimente für notwendig und ist bereit, sie durchzuführen. Gruber dagegen lehnt, wegen dieser Bedenken, solche Experimente ab. Die Veranstaltung sensibilisierte die beteiligten Forscher für die besonderen Probleme, die mit solchen Versuchen verbunden sind, und weckte bei vielen Mitarbeitern ein kritisches Interesse an diesen Tierversuchen.

Es bleibt abzuwarten, ob dieser positive Ansatz einer sehr offenen Informationspolitik und Diskussionsbereitschaft über die Tierexperimente schon in der Planungsphase auch während ihrer Durchführung beibehalten wird. Die Zukunft wird zeigen, ob die Hirnforscher in Jülich auch in der Praxis bereit sind, auf Kritik einzugehen.

cb

Zusammenfassung des Vortrags von Ernst Pöppel:

Die Bedeutung von Tierexperimenten am Beispiel des Schlaganfalls

Jährlich erleiden in Deutschland weit mehr als 100.000 Menschen einen Schlaganfall, der typischerweise zu einem Ausfall oder zu einer Einschränkung von Funktionen führt. In manchen Fällen kann nachgewiesen werden, daß therapeutische Maßnahmen eine Verbesserung von Funktionen (z.B. der Bewegungsmöglichkeit) bewirken. Bisher ist es so, daß etwa nur 10 % von Schlaganfall-Patienten überhaupt einer funktionellen Therapie zugeführt werden. Aufgrund tierexperimenteller Beobachtungen der letzten Jahre, die im Rahmen der Grundlagenforschung durchgeführt wurden, kann man da-

von ausgehen, daß das Gehirn durch hohe funktionelle und strukturelle Plastizität gekennzeichnet ist. Dieses Wissen sollte der Therapie von Patienten nutzbar gemacht werden, und es sollte ausgebaut werden. Aufgrund der Ähnlichkeit des Gehirnaufbaus von Mensch und niederen Primaten eignen sich als „Tiermodell“ für manche Fragestellungen u.a. Makaken.

Für die Versuche sind mindestens zwei experimentelle Ebenen zu unterscheiden. Auf einer Ebene werden die Eigenschaften der Nervenzellen untersucht. Diese Versuche setzen natürlich „tierisches Material“ voraus, verlangen aber nicht Untersuchungen am Tier selbst. Die andere Ebene bezieht sich auf die Frage, wie Nervenzellen im sich verhaltenden Tier miteinander interagieren, und wie sich diese Interaktion ändert, wenn beispielsweise therapeutische Maßnahmen vorgenommen werden. Diese Interaktionen können weder von der Ebene der Eigenschaften einzelner Zellen noch von der Ebene des Verhaltens vorausgesagt werden. Um diese Zwischenebene der Wirkungsmechanismen therapeutischer Maßnahmen zu verstehen, sind Tierexperimente erforderlich.

*Zusammenfassung des Vortrags von F. P. Gruber:
Versuche an Primaten sind immer schwer belastend*

Nach dem deutschen Tierschutzgesetz dürfen wir Tieren schwerste und sich wiederholende Schmerzen zufügen, wenn sie für wesentliche Bedürfnisse des Menschen für erforderlich gehalten werden. Als wesentliches Bedürfnis des Menschen wird im Gesetz auch die Grundlagenforschung anerkannt. Damit haben unsere Gesetzgeber den klassischen Speziesismus festgeschrieben - trotz der Behauptung, das Tierschutzgesetz sei ethisch begründet und eines der besten der Welt.

Da der Tierschutz im Gegensatz zur Forschungs- und Lehrfreiheit keinen Verfassungsrang genießt, bleibt einzig die Hoffnung auf das

Verantwortungsbewußtsein der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler.

Es wurde vielfach versucht, ethische Güterabwägungen zu formulieren, die es ermöglichen sollen, das Leiden der Tiere im Dienste der Menschen zu rechtfertigen. Die unmittelbare Rettung von Menschenleben wird dabei üblicherweise als Entschuldigung für Tierversuche akzeptiert. Einzig die schweizerischen Akademien der Naturwissenschaften und der Medizinischen Wissenschaften haben bereits 1983 erklärt, daß bei übermäßigen Belastungen auf den Erkenntnisgewinn verzichtet werden soll. Die deutschen Wissenschaftsgesellschaften konnten sich bisher zu einer solchen freiwilligen Selbstbeschränkung nicht durchringen.

Im Gegenteil - es wird versucht, jeden Tierversuch als notwendig darzustellen, sogar den Fehlversuch, da auch er einen kleinen Stein in der Pyramide des Wissens darstelle, die uns und zukünftige Generationen in die Lage versetzen soll, zu überleben.

Häufig wird versucht, Tierversuche durch eine kaum nachvollziehbare klinische Relevanz vor der Öffentlichkeit zu rechtfertigen. Gerade in der Hirnforschung, in der bevorzugt Primaten eingesetzt werden, ergeben sich dabei Probleme mit Fehleinschätzungen der Bedeutung von Versuchsergebnissen für die Heilung von Krankheiten.

Überdies werden sehr oft die Belastungen von Primaten im Tierversuch durch Unkenntnis oder durch „Nichtwissenwollen“ heruntergespielt.

Primaten sind grundsätzlich sehr stark sozial orientiert und ertragen meist bereits die versuchsbedingte Trennung von ihrem Familienverband nicht oder nur mit schwersten psychischen Defekten. Eine wirklich tiergerechte Haltung von Primaten und ihre Tauglichkeit für Tierversuche schließen sich gegenseitig aus. Selbst wenn nicht die im Primatenhandel weit verbreitete kriminelle Beschaffungspraxis vorgesehen ist,

können Versuche mit Primaten per se nur als sehr schwer belastend eingestuft werden. An dieser Einstufung hat sich bei der Güterabwägung der erhoffte Erkenntnisgewinn zu orientieren. Lediglich behauptete oder erhoffte Hinweise zur Diagnose und Behandlung von Schlaganfallpatienten rechtfertigen keine Versuche an Primaten und an anderen schmerz- und leidensfähigen Lebewesen. Die Rehabilitation von Schlaganfallpatienten ist in sehr hohem Maß vom sozialen Umfeld der Patienten abhängig, von der Fürsorge und Zuneigung, die ihnen entgegengebracht wird. Diese Komponente läßt sich in keinem Tierversuch simulieren. Außerdem ist es für die Art des Schadens und die klinischen Konsequenzen nicht unerheblich, wie eine Läsion zustande gekommen ist. Die chirurgische Abtragung von Hirnrindenbezirken kann nicht mit dem typischen Schlaganfall durch einen Gefäßschaden verglichen werden.

Zellkulturen in der Pharmako-Toxikologie

Tagung der Deutschen Gesellschaft für Zell- und Gewebezüchtung, D-Kleinmachnow, 20.-22. April 1994

Während *in vitro* Verfahren bereits einen erheblichen Stellenwert in der Toxikologie haben (Zytotoxizität, Mutagenität, Fremdstoffmetabolismus, etc.), ist ihr Einsatz in der Pharmakologie noch recht beschränkt. Deshalb gründete die Gesellschaft für Zell- und Gewebezüchtung im vergangenen Jahr eine Arbeitsgemeinschaft *in vitro* Pharmako-Toxikologie. Rund 70 interessierte Wissenschaftler trafen sich jetzt in Kleinmachnow bei Berlin zur zweiten Tagung der Arbeitsgruppe.

Schwerpunkt der Veranstaltung war die Frage der Qualitätssicherung in Zellkulturexperimenten. Dies hat einen guten Grund, denn die Artefaktgefährdung der *in vitro* Systeme ist ein häufiger Kritikpunkt an die

zellulär arbeitenden Kollegen (*„in vivo veritas“*). Dieser Kritik können zellulär arbeitende Pharmako-Toxikologen vor allem entgegen halten, daß *in vitro* eine bessere Kontrolle der Experimente (mehr Wiederholungs- und Kontrollexperimente) erlaubt. Bei sorgfältiger Versuchsdurchführung läßt sich in den viel einfacheren Zellmodellen prinzipiell ein Standard der Qualitätskontrolle erreichen, der im Tierversuch nicht möglich ist. Diese Qualitätsanforderungen in ihren Grundzügen auszuformulieren ist eines der Ziele der Arbeitsgruppe, die diese Aufgabe im Juni 1993 einem siebenköpfigen Gremium übertragen hatte, und die nun ihre ersten Ergebnisse zur Diskussion stellte:

H. R. Maurer (Berlin) beschäftigte sich mit Qualitätsanforderungen an Zellkulturmedien und Seren. Da zunehmend Produkte aus Zellkulturen direkt (Arzneimittel) oder indirekt (Diagnostik) auch zur Anwendung am Menschen kommen, besteht die Notwendigkeit, die strengen Maßstäbe der Arzneimittelherstellung auch an diese Produkte zu legen. Dies wären Vorschriften entsprechend der *„Good manufacturing practice – GMP“* und der *„Good storage practice – GSP“*. Kurzfristig realisierbar wären DIN-Vorschriften, die auf Betreiben der Hersteller formuliert werden könnten. Solche Vorschriften sollten Anforderungen an die Reinheit der verwendeten Substanzen, die Homogenität des Materials, die geeignete Lagerung und Dokumentation (Herstellungsdatum etc.) machen.

T. Hartung (Konstanz) betonte, daß das Ziel der Zellkultur die Aufrechterhaltung der Lebensfähigkeit und des Differenzierungszustandes der Zellen sei. Im allgemeinen sind diese beiden Ziele (Proliferation vs. Differenzierungszustand) jedoch gegenläufig. Gerade die für die Pharmako-Toxikologie typische Extrapolation auf den Organismus verlangt die Orientierung am organtypischen Differenzierungszustand. Voraussetzung ist zunächst die Charakterisierung der Zelle nach Ursprungsgewe-

be, Entwicklungsgrad, Transformation, Subkultivierung, etc.. Bezüglich des Differenzierungszustandes sind dann eine primäre Erfassung anhand relevanter Endpunkte und eine regelmäßige Kontrolle zu fordern. Im Sinne einer Standardisierung der verwendeten Zellen sollten die Einflußgrößen (z.B. Mediensupplemente) klein gehalten und nur Zellen einer ähnlichen Passage verwendet werden.

U. Marx (Berlin) beschäftigte sich mit der Annäherung der Kulturbedingungen an physiologische Verhältnisse. Daß hier erhebliche Diskrepanzen bestehen, zeigt ein Vergleich: Zelldichte *in vitro* nur ca. 0.1–1% von *in vivo*; Glucose ca. 4g/l gegen 0.9 g/l *in vivo* Lactat ca. 2g/l gegen 0.2 g/l *in vivo*, Ammoniak bis 90 mg/l gegen 2 mg/l *in vivo*, pH-Schwankungen zwischen 6.9–8 gegen konstanten pH *in vivo* (7.35–7.45). Besonders limitierend ist jedoch im allgemeinen die Sauerstoffversorgung in Ermangelung des Hämoglobin-Systems. Die Konsequenz ist eine durchschnittliche 90%ig anaerobe Stoffwechsellage von Zellen in Kultur. Durch die unphysiologische Einspeisung von Pyruvat und Glutamin in den Citrat-Zyklus kommt es darüberhinaus zur Anhäufung des zelltoxischen Ammoniaks. Zu finden sind deshalb physiologischere Zellkulturbedingungen, die eine Konstanzhaltung des äußeren Milieus und eine adäquate Versorgung der Zellen gewährleisten (z.B. Perfusionszellkulturen).

E. Nissen (Berlin) behandelte das Thema der Kontamination von Zellkulturen. Eine kontaminierte Zellkultur ist unter allen Umständen ungeeignet für Experimente. Problematisch sind schwer zu entdeckende Kontaminationen (Viren und Mycoplasmen). Während es für Mycoplasmen geeignete Nachweisverfahren (ELISA) gibt, können Viren meist nur elektronenmikroskopisch sicher nachgewiesen werden. Hinweise können jedoch Lücken im Zellmonolayer sein.

A. Wobus (Gatersleben) trug das Thema Sicherheitsaspekte von Zellkulturen vor. Für gentechnisch ver-

änderte Zellen existieren zahlreiche Vorschriften. Zellkulturen selbst können als relativ harmlos eingestuft werden. Problematisch sind jedoch mögliche Kontaminationen. Naturgemäß sind deshalb Vertebraten- und da wiederum im besonderen Primaten-Zellen als Quelle humanpathogener Keime relevant. Der Gefahrenklasse I sollten diese Zellen deshalb nur zugeteilt werden, wenn ein Ausschluß von HIV, Hepatitis B und C erfolgte. Kann dieser Ausschluss nicht gewährleistet werden, ist die Gefahrenklasse II anzuwenden. Bei positivem Nachweis eines Virus muß man sich nach der Gefahrenklasse des Virus orientieren.

In einem zweiten Teil ging A. Wobus auf das Thema Kryokonservierung ein. Zentral ist eine Statuskontrolle nach dem Auftauen (Vitalität, Klonierungseffizienz, Differenzierbarkeit, etc.). Zu beachten ist, daß über den zur Lagerung verwendeten Stickstoff beim Platzen von Kryoröhrchen Mycoplasmen verbreitet werden können.

H. G. Holzhütter (Berlin) erläuterte das Problem der biometrischen Aufarbeitung von Zellkulturexperimenten. Als Minimalforderungen sollten stets zwei unabhängige Experimente mit Positivkontrolle und Statistik gelten. Anhand von Zytotoxizitätsexperimenten wurden verschiedene Auswertungen verglichen. Es gibt mehr als 15 Methoden, die üblicherweise sigmoiden Kurven einer Regressionsanalyse zu unterziehen. Als geeignetste Methode erwies sich das Hill-Modell: 65% aller empirisch gefundenen Konzentrations/Wirkungskurven in Zellkulturen ließen sich damit beschreiben. In 20% der Fälle wurde jedoch ein Zwischenplateau beobachtet, das mit dieser Auswertung nicht adäquat beschrieben wird. Zentral für die Pharmako-Toxikologie ist die Ermittlung der EC_{50} , d.h. der effektiven Konzentration, bei welcher der halbmaximale Effekt erreicht wird. Aus Sicht der Biometrie müssen mindestens drei Punkte ermittelt werden, die zwischen EC_{10} und EC_{90} liegen, um eine akzeptable Genauigkeit der EC_{50} -

Bestimmung zu erreichen. Neben dem Zahlenwert für die EC_{50} sollte aber auch die Steilheit der Konzentrations/Wirkungskurve berücksichtigt werden.

Die Präsentationen wurden durch ein Rundtischgespräch mit einigen Vertretern von führenden Zellkulturbedarf-Herstellern ergänzt. Übereinstimmend wurde das Bemühen um Qualitätssicherung unterstützt. In vielen Fällen (Medien) würden solche Anforderungen längst praktiziert. Im Bereich der Seren besteht jedoch offensichtlich völlige Unklarheit, was ein Serum im Einzelfall besonders geeignet macht. Hier wird es auch weiterhin auf eine individuelle Prüfung ankommen.

Die angeregte Diskussion zu den Vorträgen und dem Rundtischgespräch soll nun für die weitere Überarbeitung der Empfehlung zur Qualitätssicherung in Zellkulturen 'Good tissue culture practice' dienen. Mit einer geeigneten Veröffentlichung sollen Anregungen für die praktische Arbeit und Impulse für die Gestaltung von Vorschriften (Zulassung von Medikamenten, GMP, GSP) oder Publikationsanforderungen von Zeitschriften gegeben werden. Durch die ausdrückliche Beschäftigung mit Qualitätssicherung hofft die Gesellschaft, auch zur Aufwertung von *in vitro* Methoden in der Pharmakologie und Toxikologie beizutragen.

Im wissenschaftlichen Teil der Tagung widmete man sich zunächst der *Neurotoxikologie*.

C. Reinhardt (Zürich) stellte in seiner einführenden Übersicht die derzeit verfügbaren neurotoxikologischen Modelle vor. Seines Erachtens sind Zelllinien besonders geeignet, um bereits bekannte Abläufe mechanistisch zu studieren. Die Primärkultur von Zellen des ZNS ermögliche es, Konzentrationsbereiche zu ermitteln, in denen toxische Wirkungen auftreten. Mit der beginnenden Entwicklung von Organ-typischen (dreidimensionalen) Kulturen könne man

dann auch spezifische Schädigungsmuster ermitteln. Kaum *in vitro* studierbar ist derzeit die Blut-Hirnschranke, was eine Herausforderung für die Zukunft darstellt.

C. Richter-Landsberg (Oldenburg) zeigte am Beispiel von Organozinn-Verbindungen die neurotoxischen Wirkungen in Rattenprimärzellkulturen.

A. Bach (Ludwigshafen) stellte gentechnisch veränderte Zellen vor, die neurale Rezeptoren exprimieren. Hieran können nun z.B. Bindungsstudien von Agonisten und Antagonisten durchgeführt werden, um letztlich Wirkstoffe zu selektieren.

C. Strübing (Berlin) stellte ein embryonales Stammzellsystem (BLC-Zelllinie) vor, das durch die Gabe von Retinsäure zu Neuronenartigen Zellen differenziert werden kann. Diese Zellen sind mit Synapsen verbunden und zeigen vielfältige Differenzierungsmarker von Neuronen und auch entsprechende Ionenkanäle.

J. Lüttges (Kiel) zeigte eine klinische Anwendung der Zellkultur: Operativ entfernte Hirntumoren (malignes Glioblastom) wurden *in vitro* auf ihre Sensitivität gegen Chemotherapeutika getestet. Die routinemäßig angewandten Substanzen waren jedoch auch *in vitro* wenig wirksam, was sich mit der klinischen Erfahrung deckt.

Der nächste Schwerpunkt der Tagung war der

Einsatz von Hepatozyten in der Pharmakologie und Toxikologie.

J. Doehmer (München) transfizierte einzelne Isozyme des Fremdstoffmetabolismus (P450) in V79-Zellen. Damit können klassische Detoxikationsfunktionen der Leber nun in einem einfachen immortalisierten System untersucht werden, insbesondere auch menschliche Enzyme. Am Beispiel der polyzyklischen Aromaten wurde gezeigt, wie sehr sich Mensch und Ratte im Fremdstoffmetabolismus unterscheiden, sodaß die üblicherweise an Ratten gewonnenen toxikologischen Daten nur be-

schränkt auf den Menschen übertragbar sind.

R. Gebhardt (Tübingen) zeigte die verschiedenen Kulturverfahren für Primärhepatozyten (Reinkultur, Mischkultur mit epithelialen Zellen, Perifusionskultur) und deren Auswirkung auf den Erhalt leberspezifischer Funktionen in der Kultur auf. Durch Anwendung der genannten Techniken kann nicht nur ein weitgehender Funktionserhalt, sondern auch eine *in vitro* Induzierbarkeit (Plastizität) erreicht werden.

L. R. Schwarz (Neuherberg) referierte zum Studium von Tumorpromotoren in Hepatozytenkulturen. Nach Induktion von Präneoplasien *in vivo* werden die Hepatozyten gewonnen. Tumorpromotoren bewirken in diesen Kulturen eine typische Reduktion der Zell/Zell-Kontakte (*gap junctions*).

T. Hartung (Konstanz) stellte drei Modelle zu immunpharmakologischen Untersuchungen an Leberzellen vor. Zunächst kann die Freisetzung von immunologischen Mediatoren durch Kupfferzellen studiert werden, die rund 80% aller Makrophagen des Organismus darstellen. In einem komplexeren Ansatz kann auch die schädigende Wirkung einer solchen Kupfferzell-Aktivierung auf kokultivierte Hepatozyten gemessen werden, wie es auch im septischen Leberversagen beobachtet wird. Diese Vorgänge können durch Zusatz von Granulozyten verstärkt werden, womit die septische Schädigung im Organismus weiter angenähert wird.

B. Diener (Mainz) stellte ein Verfahren zur Kryokonservierung von Hepatozyten vor; die Vitalität von 95% fiel durch das Einfrieren lediglich auf 87%. Allerdings sank die Ausplattiereffizienz um 54%.

R. Glöckner (Jena) stellte erste Bemühungen zur Kultur von Leberschnitten vor. Hieran sollen P450-Metabolismusstudien erfolgen.

U. Fischer (Rostock) zeigte am Beispiel von Verapamil, daß primäre Hepatozyten mehr Metaboliten erzeugen als deren Mikrosomenfraktion. Zur Zeit wird versucht, dies auch mit morphologischen Veränderungen

gen der Zellen (Zeitraffervideomikroskopie) zu korrelieren.

D. Woelfle (Hamburg) zeigte die wachstumsstimulierende Wirkung von Polychlorphenolen wie Dioxin auf Hepatozyten.

R. Gürtler (Berlin) stellte eine Adaptierung des Mikrokerntests zur Mutagenitätsprüfung für Hepatozyten vor. Problematisch ist die hohe Spontanmutationsrate; hingegen bedeutet die Fremstoff-metabolisierende Kompetenz der Leberzellen einen deutlichen Vorteil gegenüber anderen verwendeten Zellen.

Der letzte Schwerpunkt der Tagung waren Modelle zur *Immun-Pharmako-Toxikologie*.

H. Peters (Göttingen) stellt zunächst einen Bioassay für das Immunsuppressivum Cyclosporin im Serum vor. Außerdem wurden erste Schritte auf dem Weg zu einer *in vitro* Immunisierung gezeigt: So war es möglich, *in vitro* eine Booster-Reaktion für Tetanus-Toxin auszulösen, die zur Produktion von spezifischen Antikörpern führte.

H. Renz (Berlin) stellte am Beispiel eines rekombinant gewonnenen löslichen Interleukin-4 Rezeptors die Prüfung von Wirkstoffen in immunologischen Zellkulturmodellen vor.

U. Marx (Berlin) zeigte Durchflußkulturen von peripheren Blutleukozyten, Milz, Thymus und Knochenmark. Am Beispiel von Oberflächenmarkern, histologischen Untersuchungen und der Freisetzbarkeit von Cytokinen wurde die Überlegenheit der Durchflußkultur gegenüber der üblichen statischen Kultur eindrucksvoll belegt.

J. Heuer (Berlin) stellte ein embryonales Stammzell-Modell vor, das spontan oder stimuliert zu (Herz-)Muskel-, Nerven-, Knorpel- oder Blutzellen differenziert. Das System bietet sich zur Erfassung embryotoxischer Effekte an.

S. Siwiora (Bielefeld) stellte erste Erfolge bei der Identifizierung von wachstumshemmenden Zellprodukten in Kultur vor. Damit könnten einige Begrenzungen in der Kultivierung von Zellen verständlich werden.

Zusammengenommen gab die Tagung einen anregenden Überblick über die Einsatzmöglichkeiten von Zellkulturen in der Pharmako-Toxikologie. Die Folgetagung ist für den November 1995 in Berlin geplant. Mit der Erarbeitung von Grundsätzen zu einer Qualitätssicherung in Zellkulturen könnten wichtige Impulse über diesen Einsatzbereich der Pharmakologie und Toxikologie hinaus gegeben werden.

har

Interessenten an der Gesellschaft für Zell- und Gewebezüchtung (GZG) als deutscher Sektion der *European Tissue Culture Society – ETCS* können sich an den Schriftführer der GZG wenden:

Dr. habil. Matthias F. Melzig
Forschungsinstitut für Molekulare
Pharmakologie
Alfred-Kowalke-Str.4
D-10315 Berlin
Tel.: 49-30-5 16 32 25,
FAX: 49-30-5 12 80 14

Tiergerechte Labortierhaltung aus der Sicht der Verhaltenskunde

(Fachtagung in Berlin, 9./10. Mai 1994)

Im Tierversuchsbereich sind seit einigen Jahren neben den eigentlichen Versuchen auch Fragen der tiergerechten Haltung von Versuchstieren in das Blickfeld von Tierschutz und Wissenschaft geraten. Nach einer ganzen Reihe von Veranstaltungen zu diesem Thema, wie z.B. der Tagung der Internationalen Gesellschaft für Nutztierhaltung an der Universität Marburg 1993 (s. ALTEX 1/94, S. 60), hatten im Rahmen einer Seminarreihe vier Institutionen nach Berlin eingeladen: das Robert-von-Ostertag-Institut des Bundesgesundheitsamtes, das Institut für Tierschutz, Tierverhalten und Labortierkunde der Freien Universität (FU), die Zentralen Tierlaboratorien der

FU sowie die Tierärztliche Vereinigung für Tierschutz (TVT).

Unter dem Oberbegriff „Verminde- rung von Belastung im Tierversuch“ befaßten sich Referentinnen und Referenten aus Deutschland und der Schweiz gemeinsam mit Teilnehmerinnen und Teilnehmern aus den Bereichen Versuchstierkunde und Pharmaindustrie, von Tierschutzbehörden des Bundes und der Länder, wissenschaftlichen Instituten und Tierschutzorganisationen zwei Tage lang mit dem Verhalten und der Haltung von Versuchstieren. Einmal mehr bestätigte sich die Bedeutung des Tierverhaltens und der Ethologie für eine tiergerechte Unterbringung der Versuchstiere.

Insbesondere die Referate über das arteigene Verhalten typischer Versuchstiere boten eine Fülle von wert-

vollen Informationen, die für die tiergerechte Unterbringung von Bedeutung sind. Es sprachen **Jürgen Unselm**, München, über Hunde und **Claudia Mertens**, Zürich, über Katzen, **Norbert Sachser**, Bayreuth/Münster, über Meerschweinchen und **Eckhard W. Heymann**, Göttingen, über Primaten sowie **Josef Troxler**, Tänikon, über die auch für Versuche verwendeten Arten landwirtschaftlicher Nutztiere. Die Diskussion dieser Beiträge zielte in vielen Fällen allerdings weniger auf die Verwirklichung einer besseren Tierhaltung als auf die Befürchtung, daß die vorge-tragenen Erkenntnisse die Festlegung bzw. Erhöhung verbindlicher Mindeststandards zur Folge haben könnten.

Überhaupt wurden immer wieder Widerstände gegen grundlegende

Neuerungen in der Versuchstierhaltung deutlich. Eine Vertreterin des Bundeslandwirtschaftsministeriums signalisierte sogar, daß die Bundesregierung diesen Befürchtungen entsprechen und bei der gerade anstehenden Novellierung der Hundehaltungsverordnung den Versuchshundebereich voraussichtlich aus den Regelungen herausnehmen will. Damit würde – wie auch schon bei der Novellierung des Tierschutzgesetzes – einmal mehr dem Druck von Interessenverbänden zu Lasten der Tiere nachgegeben.

Daß immerhin auch im vorgegebenen Rahmen, d.h. unter Beibehaltung üblicher Käfiggrößen, ethologisch begründete Verbesserungen der Tierhaltung möglich sind, zeigte ein Vortrag von **Dietmar Büttner** (Hannover) über die räumliche und zeitliche Strukturierung des Verhaltens von Mäusen in ihren Standardkäfigen. Fraglich bleibt, ob unter der gewählten Prämisse der grundsätzlichen Beibehaltung üblicher Haltungssysteme die Entwicklung wirklich tiergerechter Haltungsformen möglich ist.

Eine von den Bedürfnissen der Tiere ausgehende Konkretisierung

der einzelnen Forderungen des Tierschutzgesetzes nach artgemäßer Bewegung, angemessener Ernährung und Pflege sowie verhaltensgerechter Unterbringung auf der Grundlage ethologischer Erkenntnisse trug **Birgit Drescher** (Hohenheim) am Beispiel der Bodenhaltung von Kaninchen vor.

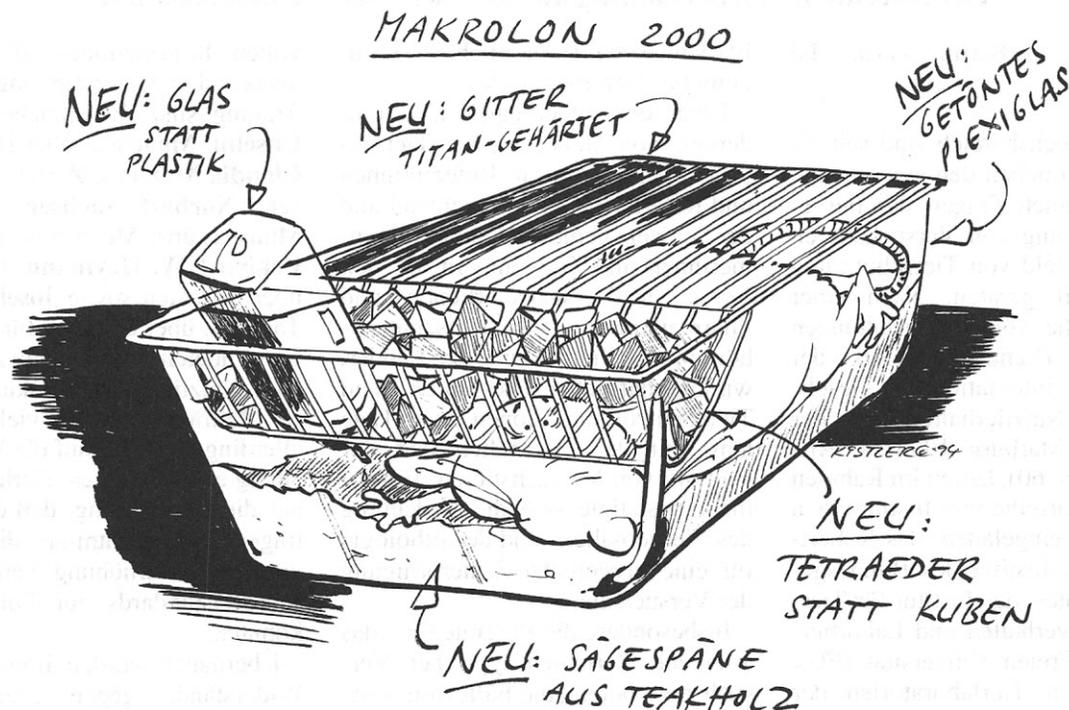
Der grundlegendste wissenschaftliche Ansatz zur Entwicklung tiergerechter Haltungsformen kam von **Markus Stauffacher** (Zürich), der, vom natürlichen Verhalten der Tiere ausgehend, durch Reduktion und Substitution der essentiellen Umweltreize und Strukturen Haltungssysteme entwickelt. Diese sind einerseits praktikabel und wirtschaftlich tragbar und werden andererseits den Bedürfnissen der Tiere gerecht. Der für den Tierschutz relevante Maßstab ist dabei die Anpassungsfähigkeit der Tiere, die dann als überschritten gilt, wenn körperliche Beeinträchtigungen oder Verhaltensstörungen erkennbar werden. Von einer generellen Akzeptanz dieses in sich stimmigen und überzeugenden Konzepts konnte angesichts der an manchen Orten noch immer geringen Bereitschaft, die üblichen Haltungssysteme

öffentlich in Frage zu stellen, allerdings keine Rede sein. Nicht einmal bedrückende Videoaufnahmen vom unablässigen „looping“ und „Wandscharren“ verhaltensgestörter Ratten in ihren Standardkäfigen konnten einige Tagungsteilnehmer von der Notwendigkeit einer tiergerechteren Versuchstierhaltung überzeugen.

Die Tagung zeigte trotzdem, daß den Aspekten des Tierverhaltens insgesamt zunehmend Bedeutung zugemessen wird. Vor allem in der deutschen Forschungslandschaft ist jedoch noch ein tieferer Einstieg in die Ethologie und eine intensivere Beschäftigung mit wissenschaftlichen Konzepten zur Beantwortung der Frage nach der Tiergerechtigkeit von Haltungssystemen im Versuchstierbereich notwendig. Dabei könnte ein Blick auf die vergleichsweise weiter entwickelte ethologische Forschung im Bereich der landwirtschaftlichen Tierhaltung durchaus von Vorteil sein.

Davon abgesehen bot die Tagung bereits jetzt eine Fülle von wertvollen Hinweisen und Informationen für tierschutzorientierte Pragmatikerinnen und Pragmatiker in der Versuchstierhaltung.

jsc



„Deutschland in bessere Verfassung – Ein Platz für Tiere im Grundgesetz“

Workshop im Erich-Ollenhauer-Haus, Bonn, 17. Mai 1994

Zur Vorgeschichte dieses Workshops seien zwei Ereignisse erwähnt: Der 29. Dezember 1993 und der 20. April 1994 werden als denkwürdige Tage in die Geschichte der deutschen Tierschutzgesetzgebung eingehen. Nicht etwa, daß an diesen Tagen irgendwelche erwähnenswerten Veränderungen durch den Gesetzgeber erfolgt wären. Weit gefehlt. Die dritte Gewalt im Staate, die unabhängige Gerichtsbarkeit, hat zwei kräftige Machtworte gesprochen. Zum ersten war es der Hessische Verwaltungsgerichtshof (ALTEX berichtete darüber in 2/94), der kurz und bündig befand, daß der Tierschutz keinen Verfassungsrang habe und damit allein der Hochschullehrer zu entscheiden habe, mit welchen Methoden er den von ihm vorgegebenen Zweck der Lehrveranstaltung erreichen wolle. Eine klatschende Ohrfeige für die Abgeordneten des deutschen Bundestages, die es 1986 doch so gut gemeint hatten, als sie ins Tierschutzgesetz schrieben, daß Eingriffe und Behandlungen zu Ausbildungszwecken nicht erlaubt seien, wenn das Lehrziel durch andere Methoden, insbesondere durch filmische Darstellungen, zu erreichen wäre. Er klingt schön, der Satz, zugegeben, aber er ist nichts wert. Ein Lehrfilm zu der betreffenden Unterrichtseinheit war vorhanden, die Richter fanden das unerheblich.

Aber es kam noch schlimmer: Am 20. April 94 bezweifelten die Richterinnen und Richter der 1. Kammer des Berliner Verwaltungsgerichts gar die Verfassungsmäßigkeit des § 7 Absatz 3 des Tierschutzgesetzes, der vorschreibt, daß unerläßliche Tierversuche an Wirbeltieren nur dann durchgeführt werden dürfen, wenn sie ethisch vertretbar sind. Auch dies war ein Passus, der den Gesetzgeber 1986 mit besonderem Stolz erfüllt hatte. Nun brennt die zweite Backe auch noch.

Die Frage darf erlaubt sein, wie es dazu kommen kann, daß in Bonn Gesetze beschlossen werden, die zwar gut klingen, aber juristischen Prüfungen nicht standhalten. Oder müssen wir an der Korrektheit der beiden Urteile zweifeln? Das Berliner Urteil, das muß gesehen werden, läßt einen kleinen Spielraum: Es könnte das Grundrecht der Forschungsfreiheit durchaus eingeschränkt werden, wenn die Beeinträchtigung von Tieren zum Beispiel dem Zweck dient, im Bereich der Waffen- oder Kosmetikentwicklung Fortschritte zu erzielen, oder wenn es darum geht, „überflüssige“ Tierversuche zu verhindern. Aber im Prinzip bleibt in der Berliner Urteilsbegründung eine klare Aussage stehen: „Einschränkungen der Forschungsfreiheit sind nur insoweit zulässig, als das Sittengesetz (richtiger: das ethische Minimum) sie fordert. Läßt sich dies nicht feststellen, darf der Gesetzgeber die Forschungsfreiheit nicht einschränken. Einen Regelungsspielraum oder die Möglichkeit, den Konflikt zwischen Tierschutz und Forschungsfreiheit zu Lasten letzterer zu lösen, gibt es nicht, weil sich Tierschutz und Forschungsfreiheit, soweit es um notwendige, „menschennützliche“ Versuche geht, eben nicht als (potentiell gleichrangige) Verfassungswerte begeben.“ Mit diesem Urteil werden wir eine Weile leben müssen. Das Bundesverfassungsgericht, an das die Entscheidung weitergeleitet wurde, hat lange Wartezeiten. Es wird von bis zu zehn Jahren gesprochen, die eine endgültige Entscheidung auf sich warten lassen könnte.

Vor dem Hintergrund dieser beiden Urteile war eine Veranstaltung der SPD-Bundestagsfraktion in Bonn natürlich von höchster Aktualität: Unter dem wahlkampfbestimmten Motto „Deutschland in bessere Verfassung“ wurde am 17. Mai im Erich-Ollenhauer-Haus eine Veranstaltung mit dem Ziel durchgeführt, dem Staatsziel „Tierschutz“ den

rechten Rückenwind zu besorgen. Nach der Begrüßung durch den Bundesgeschäftsführer **Günter Verheugen**, der sich selbst als „radikalen“ Tierschützer bezeichnete, berichtete **MdB Hermann Bachmaier**, der in der Verfassungskommission für die Revision des Grundgesetzes mitarbeitet, daß kein anderes Thema offenbar in der Bevölkerung eine so breite Reaktion ausgelöst habe, wie die Diskussion um den Verfassungsrang des Tierschutzes. Allein 145.000 Eingaben zum Thema Tierschutz seien an die Kommission geschickt worden. Mit dem Umweltschutz als Staatsziel sei der Tierschutz jedenfalls nicht hinreichend abgedeckt. Er erwähnte in diesem Zusammenhang einen Artikel von Ursula M. Händel in der ZEIT, in der von der Autorin dieses Wunschdenken sehr schlüssig widerlegt worden sei. In drei Länderverfassungen werde dem Tierschutz mittlerweile Verfassungsrang eingeräumt, nämlich in Brandenburg, Sachsen und Thüringen, was zeige, daß durchaus parteiübergreifender Konsens in dieser Frage hergestellt werden könne. **Julian Nida Rümelin** (Göttingen) bemängelte, daß in den wenigsten Tierschutzkommissionen Ethiker zu finden wären. Er bedauerte auch, daß das frühere Selbstverständnis der Menschen, Teil der Natur zu sein, mit Descartes wohl endgültig verlorengegangen sei. Die moderne Ethiktradition sei völlig anthropozentrisch ausgerichtet, die ethischen Normen regelten nur noch das Verhältnis der Menschen untereinander. In letzter Instanz würden ausschließlich menschliche Interessen gewertet. Sogar die Standardinterpretation der Menschenwürde sei anthropozentrisch orientiert, wogegen aus ethischer Sicht eine Vielzahl von Interpretationen in Frage käme. Ein großes Anliegen von Nida Rümelin war die Forderung nach der Kohärenz moralischer Urteile. Diese müsse im Grundgesetz sichergestellt sein. Aber auch nach seiner Auffassung habe im Konfliktfall Tierschutz contra Artikel 1 GG die Menschenwürde den Vorrang. Das Grundgesetz dürfe

aber auch keine Barriere für die Fortentwicklung ethischer Vorstellungen im Mensch-Tier-Verhältnis darstellen.

Anschließend sollten sich in Form eines Streitgesprächs, moderiert von der Tierschutzbeauftragten der SPD-Bundestagsfraktion, MdB **Marianne Klappert**, die Herren **Horst Hasskarl** (Verband forschender Arzneimittelhersteller, Bonn), **Eisenhart von Loeper** (Bundesverband der Tierversuchgegner, Nagold), **Thomas A. Trautner** (Max-Planck-Gesellschaft, München) und **Franz P. Gruber** (Fonds für versuchstierfreie Forschung, Zürich) mit der Problematik der Verankerung des Staatszieles Tierschutz im Grundgesetz auseinandersetzen. In kurzen Statements kamen die sehr divergierenden Ansichten zur Sprache. Hasskarl lehnte es für die Industrie unmißverständlich ab, das Staatsziel Tierschutz in der Verfassung zu verankern, auch Trautner von Seiten der Wissenschaftsgesellschaften erklärte, daß weitergehende restriktive Regelungen für die Forschung unzumutbar seien. Von Loeper betonte demgegenüber, daß die beiden Verwaltungsgerichtsurteile doch ganz klar die Verfassungslücke aufgezeigt hätten, die es nun zu schließen gälte. Gruber wies darauf hin, daß in der Schweiz der Tierschutz seit 1973 Verfassungsrang habe, ohne daß der Forschung und Industrie spürbare Nachteile entstanden seien. Die Taktik nach den Urteilen der Verwaltungsgerichte müsse sich nun darauf konzentrieren, die Wissenschaftlichkeit einzelner Versuchsvorhaben in Frage zu stellen, um damit einzelnen Versuchsvorhaben die Deckung durch den Artikel 5 Absatz III GG zu entziehen. Sollte es keinen Konsens über ein Staatsziel Tierschutz geben können, wäre ersatzweise zu überlegen, ob die Freiheit der Forschung und Lehre nicht, wie in anderen Ländern auch, mit einem Gesetzesvorbehalt belegt werden könnte.

Frau **Ulla Burchardt**, MdB, brachte als einzige Diskussionsteilnehmerin die Bedeutung der Entwicklung von Alternativmethoden in

das Gespräch ein. Sie bemerkte, daß bei der oft in diesem Zusammenhang geführten Debatte um die Sicherheit von Arbeitsplätzen in der Industrie, die durch ein zu bürokratisch ausgelegtes Tierschutzgesetz gefährdet sein könnten, ein Aspekt völlig außer acht gelassen werde. Sie meinte damit den Innovationsschub, der, verbunden mit neuen Arbeitsplätzen, durch die forcierte Entwicklung von Alternativmethoden zu erwarten wäre. Diese Entwicklung zeichne sich bereit jetzt in den Vereinigten Staaten ab.

Die Diskussion trat zum Teil auf der Stelle, bedingt durch sehr fundamentalistische Beiträge aus dem Publikum. Es waren etwa 300 Personen, überwiegend von Seiten des Tierschutzes und der Tierversuchgegner anwesend.

So ging ein wesentlicher Gedankengang leider völlig unter: Die Tatsache nämlich, daß das momentan gültige Tierschutzgesetz von einem überwiegenden Konsens getragen wird. Dies müßte eigentlich alle mit dem Tierschutz befaßten Gruppierungen gemeinsam zu Überlegungen veranlassen, was nun zu tun sei, um diesem Gesetz zu einer verfassungsrechtlich einwandfreien Basis zu verhelfen.

In einer weiteren Podiumsdiskussion unter dem Vorsitz des Journalisten **Jörg Weber** bezogen **Brigitte Rusche** (Deutscher Tierschutzbund, Neubiberg) und der Verhaltensforscher **Hans Hinrich Sambraus** (Vorsitzender der Tierschutzkommission beim Bundesminister für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten) ganz klar Stellung für eine Verankerung des Tierschutzes als Staatsziel. Beide führten bedrückende Beispiele von Gesetzeswidrigkeiten auf, die letztlich wegen des fehlenden Verfassungsranges des Tierschutzes nicht verfolgt werden könnten. Auch hier litt die Diskussion wieder unter dem Versuch, grundsätzlich gesellschaftsverändernde Meinungen zum Anlaß zu nehmen, einen Weg der kleinen Schritte zu verurteilen. Sambraus mußte sich gar die Frage gefallen

lassen, welchen Sinn er darin sähe, für Nutztiere tiergerechte Haltungsbedingungen zu fordern, wo doch Nutztiere überhaupt nicht gehalten werden dürften. Es gäbe keinen vernünftigen Grund, Nutztiere zu halten, da der Fleischverzehr gesundheitsschädlich sei. Respekt vor dieser Argumentation, die ja für sich gesehen völlig richtig ist. Der Vegetarismus nimmt zu. Die Achtung vor den Mitgeschöpfen und die sich gerade in jüngster Zeit abzeichnenden gesundheitlichen Risiken des Fleischessens tragen wesentlich dazu bei. Aber den Vegetarismus sozusagen über die Gesetze erzwingen zu wollen, dürfte in unserer Gesellschaft nicht konsensfähig sein. Genausowenig, wie der Wunsch nach einem völlig anderen Gesundheitssystem, wie er aus dem Auditorium vorgetragen wurde, über das Staatsziel Tierschutz zu erfüllen sein wird. Diese gesellschaftspolitischen Ziele, so wünschenswert sie sein mögen, müssen auf anderen Ebenen verfolgt werden.

Als neueste Entwicklung darf nachgetragen werden, daß der Deutsche Bundesrat sich für den Tierschutz als Staatsziel ausgesprochen hat, eine nach den eingangs erwähnten Verwaltungsgerichtsurteilen nur logische und konsequente Haltung. Es ist zu hoffen, daß sich die Verfassungskommission dieser Entscheidung anschließen wird.

fpg

Buchbesprechungen

The Principles of Humane Experimental Technique

(Die drei R: Prinzipien eines menschenwürdigen Experimentierens)

William M. S. Russell
& Rex L. Burch

University Federation for Animal Welfare UFAW, Potters Bar, England, Neuauflage 1992 (Orig. 1959) 238 Seiten, £ 12,5
ISBN 0 900767 78 2

Fast legendär geworden ist das lange vergriffene Werk von Russell & Burch über die Prinzipien der drei R *Refinement, Reduction und Replacement*, die heute den Begriff Alternativen zu Tierversuchen prägen. Anlässlich des ersten Weltkongresses letzten November in Baltimore hat William Russell seine eigene Überraschung ob dem jüngsten Erfolg seiner lange vergessenen Prinzipien deutlich kund getan. Was steht denn nun in diesem Buch, das alle zitiert haben und kaum jemand lesen konnte?

Der Zoologe und Psychologe Russell und der Mikrobiologe Burch haben gewiß kein Pamphlet für die Antivivisektionsbewegung verfaßt. Als kritische experimentelle Biomediziner waren sie sich damals aber des unversöhnlichen Konfliktes zwischen den Ansprüchen von Forschung und Medizin einerseits und einem würdigen Umgang mit Tieren andererseits so bewußt, daß sie einen Auftrag der UFAW (die forschungsorientierte Tierschutzorganisation Englands) für eine Bestandesaufnahme über Tierversuche annahmen. Sie hatten für damalige Verhältnisse ideale Startbedingungen, wurde ihnen doch voller Einblick in die wohl weltweit erste, einigermaßen vollständige Umfrage über alle Tierversuche an Wirbeltieren in England gewährt (*Laboratory Animal Bureau of the Medical Research Council, Home Office* 1952).

Diese in ihrem Buch publizierte Bestandesaufnahme enthielt neben Tierzahlen, Spezies und Laboratorien auch detaillierte Angaben über Ziel und Zweck aller Tierversuche. Solche Daten sind außerhalb England leider noch heute nicht zugänglich. Russell & Burch versuchten, daraus eine Klassifikation von Belastungsgraden aufzubauen, was aber eigentlich vollständig mißlang, wohl weil sie einerseits wertende Begriffe wie „*humane*“ und „*contingent inhumanity*“ wählten, andererseits ausdrücklich betonten, daß damit keinerlei ethisch begründete Kritik verbunden sei (S.14).

Das große Verdienst des Buches ist sicher das Aufzeigen des Weges, wie man Tierleiden durch Alternativmethoden vermeiden, vermindern oder durch verbesserte Methoden den Streß der verwendeten Labortiere abbauen kann (Kapitel *Replacement, Reduction, Refinement*). Das Wort „*Alternatives*“ erscheint zwar noch nicht in diesem Buch – es mußte wohl rund 25 Jahre abwarten, bis die Zeit reif dazu war.

Das Kapitel „*Replacement*“ ist heute infolge der rasanten technischen Entwicklung von Zellkulturen methodisch weitgehend überholt. Erwähnenswert ist jedoch die grundsätzliche Bemerkung über Validierung und Korrelationen beim Vergleichen von Tierexperiment und Ersatzmethode (S. 82): „*All that is required is accurate and reliable parallelism, and we do not need to know anything whatsoever about the reasons – our ignorance here is simply irrelevant.*“

Im Kapitel „*Reduction*“ werden vor allem Vorschläge zur Standardisierung der Tierstämme und der Tierhaltung gemacht, um zu besseren Aussagen mit weniger Tieren zu kommen. Die Unmöglichkeit einer absoluten Standardisierung von „Tiermodellen“ wurde ja erst in jüngster Zeit von der Labortierkunde bedauert. Viel Weitblick enthält je-

doch ein Zitat von Major Charles Hume, dem Gründer der UFAW, aus dem Jahr 1957 (S. 132), das bereits ins Kapitel „*Refinement*“ überleitet: „*One cannot help wondering how far the extensive use of the 50 per cent survival test is a hangover due to habit and custom, (...). Even for testing toxicity with an L.D.50, death might not be the only possible endpoint that could be chosen if the phenomena of the moribund state were to be adequately analysed.*“

Ohne hier weiter ins Detail zu gehen, unterscheidet das Buch dann unter „*Refinement*“ zwischen sogenannten neutralen Studien und Studien über Streß, wobei bei ersteren Streß das Forschungsziel nur stört und deshalb ganz zu vermeiden ist. Bei Streßuntersuchungen wird zwischen Streß und Leiden („*distress*“) unterschieden, wobei Leiden in jedem Fall zu vermeiden ist („*stress without distress*“). Der Psychologe Russell geht noch weiter und führt Beispiele an, um auch „*extreme distress, or fear*“ zu vermeiden, z.B. bei der schonenden Entwicklung von Tranquilizern.

Das abschließende Kapitel über Faktoren, die den Fortschritt beschleunigen könnten, ist weitschweifig und wenig konkret gehalten, obwohl auch Kommunikation, Ausbildung und behördliche Auflagen in Zusammenhang mit verschiedenen Organisationen in England kurz genannt sind. Eine ausführliche Literaturliste und ein Stichwortverzeichnis komplettieren das Buch zusammen mit einem interessanten Nachwort, das die doch sehr auf England bezogene Analyse auf einzelne andere Länder ausweitet, u.a die Schweiz: Im Jahre 1956 wurden hier rund 802.977 Wirbeltiere als Versuchstiere verwendet. Wenn der heutige Trend anhält, werden wir 40 Jahre später, also 1996, dieses Niveau gerade wieder erreichen...

car

In the Name of Science Issues in Responsible Animal Experimentation

F. Barbara Orlans, 297 S.,
ca. DM 60,-. Oxford University
Press, New York, Oxford, 1993
ISBN 0-19-507043-7

Seit gut 30 Jahren ist Barbara Orlans eine engagierte Kämpferin für gesetzliche Reglementierung und tierschonende Methoden in der Tierversuchsbranche; sie arbeitet heute am Kennedy Institute of Ethics in Washington. Als ehemalige Experimentatorin am National Institute of Health (NIH) kennt sie die biomedizinische Forschung mit Tieren aus der Insiderperspektive und weiß, wie schwer sich die Naturwissenschaft mit ethischen Fragen tut. Sie selbst bekennt sich zum Tierversuch, sofern er ethisch gerechtfertigt und nach tierschutzkonformen Standards ausgeführt wird; wogegen sie aber ankämpft, ist ein Tiermißbrauch „im Namen der Wissenschaft“ (von da vermutlich der etwas verwirrende Buchtitel).

Die Frage nach der Legitimierung von Tierversuchen wird in diesem Buch nicht gestellt. Es geht ganz pragmatisch darum, wie Tierversuche durchgeführt werden müssen, wie die Kontrolle durch die Gesellschaft und deren Gesetze auszusehen hat, wie ethische Überlegungen einzufließen haben. Damit soll zwischen den zwei extremen Standpunkten (totale Ablehnung jeglicher Tierversuche \leftrightarrow rücksichtsloser Gebrauch von Tieren) vermittelt werden. Nach ihren eigenen Worten will Orlans dem Tierleiden Grenzen setzen und dafür rechtliche und fachliche Standards setzen, die moralisch-ethisch vertretbar sind. Die Hoffnung, damit alle Menschen und Meinungen unter einen Hut zu bringen, muß sicherlich enttäuscht werden, da den unterschiedlichen Positionen z.T. unterschiedliche Weltbilder zugrunde liegen. Ein Dialog über solche Grenzen ist dennoch wichtig und hilft nicht nur dann weiter, wenn er in Gesetze und Reglemente mündet,

sondern auch, wenn das Selbstverständnis der verschiedenen Haltungen zur Kenntnis genommen und hinterfragt wird. In diesem Sinne leistet das Buch einen Beitrag zur gegenseitigen Annäherung.

In 15 Kapiteln, die sparsam mit Bildern, Tabellen und Graphiken angereichert sind, werden verschiedene Aspekte der Tierversuchsfrage beleuchtet. Relativ viel Platz nimmt dabei die Schilderung historischer Abläufe ein, von den Anfängen des wissenschaftlichen Tierversuchs im Europa des 19. Jahrhunderts, über die ersten Tierschutzgesetze, die Entwicklung und Änderung bestimmter Forschungsgebiete oder Standardprozeduren, die Entstehung verschiedenster pro- und anti-Tierversuch-Organisationen, politische Kämpfe auf allen Ebenen, bis hin zu aktuellen Vorschriften, Tierverbrauchsstatistiken, Forschungsförderung auf dem Gebiet der 3R und vielem mehr. Ereignisse bis 1992 sind berücksichtigt. Das Schwergewicht liegt dabei klar bei Daten und Fakten, Gesetzen und Standards in den USA.

Weiter nimmt Orlans eine Kategorisierung der heute vertretenen philosophisch-ethischen Positionen vor und präsentiert diese zusammen mit den entsprechenden Hauptargumenten und Exponenten. Die für sie wichtigsten acht Punkte, die unbedingt einer Übersetzung theoretisch-ethischer Standpunkte in moralische Entscheidungskriterien für konkrete Alltagsfragen bedürfen, sind die folgenden: bezogen auf das Versuchstier, die zugefügten Schmerzen und Leiden, die Mißachtung seiner Ansprüche, der Grad seiner Empfindungsfähigkeit; bezogen auf den Tierversuch, dessen Zweck und die Berücksichtigung der 3R; bezogen auf VersuchsleiterInnen und Institutionen, deren Kompetenz bzw. finanzielle und technische Dotierung; und schließlich die Kontrolle und Verantwortung seitens der Öffentlichkeit.

Nicht zu jedem dieser acht Schwerpunkte folgen dann detaillierte Informationen (z.B. wird über die Qualifikationen von Versuchsleiter-

Innen und Institutionen kaum ein Wort verloren); dafür tauchen weitere Themen auf. Eines davon handelt von der Verantwortung der HerausgeberInnen und ReviewerInnen wissenschaftlicher Zeitschriften bezüglich der ethisch-moralischen „Qualität“ publizierter Fachartikel. Zeitschriften sollen nicht publizieren, was vielleicht von wissenschaftlichem Interesse, aber unethisch ist. In einer Liste wird eine ganze Reihe von Journals und Herausgebern aufgeführt, die in den 80-er Jahren eigene Richtlinien bezüglich Tierversuchen verwirklicht haben. Die Autorin beklagt aber den Umstand, daß nur selten tierversuchskritische oder philosophisch-ethische Artikel in versuchstierkundlichen Fachzeitschriften angenommen werden, und daß damit der Dialog mit TierexperimentatorInnen erheblich erschwert wird. Dies ist vielleicht auch ein Grund, weshalb Orlans dieses Buch publiziert, dessen Inhalt auszugsweise bereits anderswo erschienen ist.

Zusammengefaßt auf zwei Seiten gibt Orlans zum Schluß ihre dringendsten Ratschläge für eine positive Entwicklung der biomedizinischen Forschung mit Tieren: Die Anwendung einer aussagekräftigen Schmerz- oder Schweregradskala, eine verfeinerte Tierverbrauchsstatistik, verschärfte Zulassungsbeschränkungen für Tierversuche in der Ausbildung, die Sensibilisierung von Zeitschriften-Herausgebern in der Tierschutzproblematik, eine Regelung der Frage der Herkunft von Versuchstieren (Hunde und Katzen) und schließlich die Bildung einer nationalen Tierversuchs-Kommission. Diese Empfehlungen gelten mehr oder weniger explizit für die USA.

Auf 250 Seiten Inhalt folgen ca. 50 Seiten Appendix, Bibliographie, speziell empfohlene Bücher, Glossar und Index. Unter den speziell empfohlenen Büchern befinden sich diejenigen, die sich inhaltlich am meisten mit dem vorliegenden Buch überschneiden und die Orlans Werk deshalb auf dem Markt auch konkurrenzieren; dazu gehört das Buch „Lives in the Balance; the ethics of

using animals in biomedical research“, das 1991 als Produkt einer englischen interdisziplinären Arbeitsgruppe erschien, sehr umfassend und immer noch aktuell ist. Ihr eigenes Buch wird von Orlans aber kaum als Konkurrenz dazu verstanden, findet sie selbst doch „Lives in the Balance“ praktisch das Beste, was es zum Thema Ethik und Tierversuch zu lesen gibt. Viel eher dürfte es sich um die Zusammenfassung von vielen Jahren Arbeit und Erfahrung einer höchst streitbaren, qualifizierten und engagierten Frau handeln (sie hat schneeweißes Haar und wirkt kein bißchen alt).

Ich würde sagen, Orlans Buch stellt das amerikanische Counterpart zum englischen Werk dar, ist aber etwas weniger ausführlich (besonders bezüglich naturwissenschaftlicher Fakten) und liest sich eher wie ein Geschichtsbuch. Der moderate Standpunkt der Autorin ist zwar augenfällig, ebenso sind es ihre guten Absichten; beides hilft vielleicht in der Vermittlung zwischen extremen Standpunkten und in der Entemotionalisierung der Auseinandersetzung.

cm

Einteilung von Tierversuchen nach Schweregraden vor Versuchbeginn (Belastungskategorien)

Allgemeine Leitsätze und Beispiele zur analogen Klassierung weiterer Versuche

Information Tierschutz 1.04, herausgegeben vom Bundesamt für Veterinärwesen, CH-3097 Liebefeld, 4.2.94

Das schweizerische Bundesamt für Veterinärwesen hat am 4. Februar 1994 einen neuen „Belastungskatalog“ herausgegeben, der (in der Schweiz) zu einer einheitlichen prospektiven Einteilung von Tierversuchen nach Schweregraden führen soll.

Nun ist dies ja nicht der erste Belastungskatalog, der zur prospektiven Beurteilung von Tierversuchen zur Verfügung steht. Die Erwartungshaltung war dementsprechend hoch, da in einem neuen Katalog nur dann ein Sinn gesehen werden kann, wenn er sich tatsächlich deutlich und positiv von bestehenden unterscheidet. In einer früheren Studie (Gruber 1988/89) wurde angesprochen, daß die schon damals verfügbaren Kataloge im Prinzip alle brauchbar wären. Auch die früheren Belastungskategorien des Schweizerischen Bundesamtes (1985), die auf der Einteilung der *American Society of Neuroscience* von 1984 beruhten, stellten eine gute Basis dar. Die Gefahr der Fehleinschätzung bei all diesen Katalogen lag letztlich nicht in der eigentlichen Einteilung, ob die Belastungen nun in drei, vier oder fünf Kategorien eingeteilt werden, sondern in der nicht immer konsensfähigen oder zu wenig repräsentativen Auswahl von Beispielen. Auch das in Deutschland bei der Beantragung zur Genehmigung von Tierversuchen übliche Formblatt, auf dem die erwarteten Belastungen einzutragen sind, leidet durch die fehlenden Ausführungsbestimmungen und Klarstellungen.

Da es das erklärte Ziel des Tierschutzes sein muß, kurzfristig auf jeden Fall von den schwer belastenden Versuchen wegzukommen, soll natürlich der neue Belastungskatalog gerade in dieser Hinsicht ein wichtiges Hilfsmittel sein.

Nach der in der Einleitung zu findenden Schilderung der Rechtsgrundlagen und der Entstehung des Belastungskataloges enthält die BVET-Informationsschrift folgende Angaben über Zielsetzung und Anwendungsbereich (gekürzte Wiedergabe):

Hauptziel der Informationsschrift ist es, daß die nach der Tierschutzgesetzgebung notwendige Abwägung (einerseits Belastung der Tiere, andererseits Erkenntnisgewinn) nach einheitlichen Kriterien vorgenommen werden kann.

Personen, die Tierversuche durchführen oder veranlassen, sollen sich

und den Behörden gegenüber in jedem Fall Rechenschaft darüber ablegen, wie groß die den Tieren entstehenden Schmerzen und Leiden sind. Dies dürfte häufig dazu Anlaß geben, bestehende, zur Routine gewordene Versuchsanordnungen im Sinne eines Refinements (Verminderung der Belastung) zu hinterfragen und zu überarbeiten.

Die unter den verschiedenen Schweregraden aufgeführten Leitsätze und Beispiele gelten für die Einteilung von Versuchen vor Versuchbeginn.

Folgende Vorgaben charakterisieren den Schweregradkatalog (gekürzt):

- Bei der Zuordnung des Schweregrads zu einem Tierversuch vor Versuchbeginn wird der Schweregrad durch jene Versuchsgruppe bestimmt, welche die größte Belastung erfährt.

- Die Einteilung eines Tierversuchs vor Versuchbeginn ist unter der Annahme vorzunehmen, daß der Versuch optimal (*lege artis*) durchgeführt wird.

Die Skala der Belastungsgrade enthält 3 Stufen (einschließlich des Grades 0 enthält sie 4). Tierversuche mit Grad 0 sind nicht bewilligungs-, aber meldepflichtig.

- Die Abgrenzung zwischen bewilligungspflichtigen und nichtbewilligungspflichtigen Versuchen ist so festzulegen, daß auch Versuche, bei denen ein reales Risiko gegeben ist, daß die Tiere Schmerzen, Leiden, Schäden, schwere Angst oder erhebliche Beeinträchtigungen des Allgemeinbefindens erfahren können, der Bewilligungspflicht zu unterstellen sind. Beim Entscheid über die Einteilung von Versuchen in Grad 0 oder 1 wurden deshalb Risikofaktoren berücksichtigt. Eine an sich schmerzlose, aber schwer einwandfrei auszuführende Maßnahme wird somit in Grad 1 eingeteilt.

- Das Anwenden von Schmerzmitteln in Versuchen ist geboten, da den Tieren Schmerzen, Leiden oder Schäden nur zugefügt werden dürfen, wenn dies zum Erreichen

des Versuchsziels unvermeidlich ist (z.B. Applikation von Schmerzmitteln nach chirurgischen Eingriffen). Ebenso sollen Maßnahmen zur Angst- resp. Streßverminderung, z.B. für Applikationen, Röntgen oder Katheterisieren, getroffen werden. Die durch wirksamen Einsatz von Schmerzmitteln oder anderen angst- oder streßmindernden Maßnahmen erreichte Reduktion der Belastung soll in der Einteilung vor Versuchsbeginn erfaßt werden (Reduktion um einen Grad möglich).

- Bei verschiedenen Tiermodellen oder Versuchsanordnungen werden am Tier wiederholt Handlungen (Manipulationen) vorgenommen. Dies kann den Schweregrad erhöhen. Es erhöht ihn aber nicht, wenn die Wiederholungen in einer Art und Häufigkeit stattfinden, daß sich das Tier in der Zwischenzeit weitgehend erholen kann (z.B. Pyrogentest). Wiederholte Blutentnahmen, welche bei bestimmten Modellen notwendig sind, wurden bei der Einteilung in Kapitel C berücksichtigt. Das wiederholte Vornehmen einer unangenehmen, aber nicht schmerzhaften Manipulation kann durch Gewöhnung auch zu einer Verminderung des Schweregrads führen.
- Beim Erstellen der Leitsätze für die Einteilung vor Versuchsbeginn wurde versucht, die Abgrenzung zwischen den Schweregraden möglichst klar festzulegen. Der gewählte Endpunkt des Versuchs (Abbruchkriterien), die verwendeten Dosen und/oder die Versuchsdauer bestimmen oft den tatsächlichen Schweregrad.
- Das Züchten von Tieren (konventionell oder transgen erzeugt) mit genetischen Modifikationen, die zu Belastungen führen, im Hinblick auf eine Verwendung zu wissenschaftlichen Zwecken wird nicht als Tierversuch im Sinne des Tierschutzgesetzes beurteilt. Erst das Einsetzen solcher Tiere für wissenschaftliche Untersuchungen gilt als bewilligungspflichtiger Tierversuch.

Es folgt eine allgemeine Beschreibung der Schweregrade:

- Keine Belastung: Schweregrad 0 Eingriffe und Handlungen an Tieren zu Versuchszwecken, durch die den Tieren keine Schmerzen, Leiden oder Schäden oder schwere Angst zugefügt werden und die ihr Allgemeinbefinden nicht erheblich beeinträchtigen. Beispiele aus der tierärztlichen Praxis: Blutentnahme für diagnostische Zwecke; subkutane Injektion eines Arzneimittels.
 - Leichte Belastung: Schweregrad 1 Eingriffe und Handlungen an Tieren zu Versuchszwecken, die eine leichte, kurzfristige Belastung (Schmerzen oder Schäden) bewirken. Beispiele aus der tierärztlichen Praxis: Injizieren eines Arzneimittels unter Anwendung von Zwangsmaßnahmen; Kastration von männlichen Tieren in Narkose.
 - Mittlere Belastung: Schweregrad 2 Eingriffe und Handlungen an Tieren zu Versuchszwecken, die eine mittelgradige, kurzfristige oder eine leichte, mittel- bis langfristige Belastung (Schmerzen, Leiden oder Schäden, schwere Angst oder erhebliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens) bewirken. Beispiele aus der tierärztlichen Praxis: Operatives Behandeln eines Knochenbruchs an einem Bein; Kastration von weiblichen Tieren.
 - Schwere Belastung: Schweregrad 3 Eingriffe und Handlungen an Tieren zu Versuchszwecken, die eine schwere bis sehr schwere oder eine mittelgradige, mittel- bis langfristige Belastung (schwere Schmerzen, andauerndes Leiden oder schwere Schäden, schwere und andauernde Angst oder erhebliche und andauernde Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens) bewirken. Beispiele aus der tierärztlichen Praxis: Tödlich verlaufende Infektions- und Krebskrankheiten, ohne vorzeitige Euthanasie.
- In einem eigenen Kapitel werden Tiermodelle nach Fachgebieten und Schweregraden aufgelistet:

Hier kommt zum Tragen, daß eine Arbeitsgruppe „Schweregrade“ unter Federführung des BVet zwei Jahre intensiv und unter Mitarbeit weiterer Expertinnen und Experten Fleißarbeit geleistet hat. Der Arbeitsgruppe gehörten Vertreterinnen und Vertreter der Industrie, der Hochschulen, des Tierschutzes, der kantonalen Bewilligungsbehörden und des Bundesamtes für Veterinärwesen an. Die Arbeitsgruppe besteht weiterhin, um periodisch schwierige Fälle bei der Einordnung von Versuchen nach Schweregraden und notwendige Änderungen zu bearbeiten.

Die Entstehungsgeschichte zeigt, daß dieser Belastungskatalog erstmals von einem breiten Konsens getragen wird, der alle mit Tierversuchen befaßten Interessengruppen einschließt.

Herausgekommen ist ein systematisch durchdachter und gut zu handhabender Beispielkatalog. Die Einteilung der Beispiele erfolgt nach einem völlig neuen Schema, das es erlaubt, die Besonderheiten der verschiedenen biomedizinischen Fachgebiete besser zu berücksichtigen.

- Modelle mit Haltungs- und Fütterungseinschränkungen mit jeweils Beispielen für die Belastungsstufen 0–3
- Modelle mit reproduktionsbiologischen Maßnahmen zu Versuchszwecken mit Beispielen für Zucht/Herstellung 0–3, Keimzellen 0–3 und Mutanten 1–3
- Modelle mit Probeentnahmen und operativen Eingriffen mit Beispielen für Probenentnahmen 0–2 und operativen Eingriffen 0–3
- Modelle mit physikalischen Einflüssen mit Beispielen für Ganzkörperbestrahlung 1–3, Ultraschall 1, elektromagnetische Strahlung 0–1, Wärmeentwicklung 2
- Pharmakologische und toxikologische Modelle (ohne die Tiermodelle in der Pharmakodynamik, die unter verschiedenen Fachbereichen aufgeführt sind) mit Beispielen für die Pharmakokinetik 0–3, Toxikologie 1–3, Chargenprüfung 1–3

- Modelle der Mikrobiologie und Parasitologie mit Beispielen für Infektionen 0–3 und Immunität 1–3
- Immunologische Modelle mit Beispielen für Transplantationen 0–3, zelluläre Reaktionen 1–3, Autoimmunreaktionen 3, Asthmaforschung 1–3, Immunisierung 1–3
- Modelle zur Analgesie und Entzündung mit Beispielen für Analgesie 1–3, Entzündung 1–3 und Arthritis 2–3
- Herz-Kreislauf-Modelle mit Beispielen für Herz 1–3 und Kreislauf 1–2
- Endokrinologische Modelle/Stoffwechsel mit Beispielen für Endokrinologie 1–3 und Knochenstoffwechsel 0–3
- Modelle zu Nerven- und Geistesstörungen sowie zur Verhaltensbiologie (ohne Haltungs- und Fütterungseinschränkungen) mit Beispielen für Verhaltensbeobachtungen 0–1, konditioniertes Vermeidverhalten/Konflikt-Tests 1–3, Deprivation 0–3, Reizflut 1–3, pharmakologisch induziertes Verhalten 1–2, Konvulsionen 1–3, Hirnläsionen 1–3, Ischämien 1–3 und Ableitungen 1–2
- Tumormodelle mit Beispielen von 1–3

Die neue Einteilung in drei Belastungsstufen ist auch in früheren Belastungskatalogen schon zu finden gewesen. Das Novum an dem neuen Katalog aus Bern liegt in den Vorgaben und Beispielen.

Diese verdienen es, sehr genau studiert zu werden.

Der selbst nicht mit Tierversuchen befaßte Leser dieses Belastungskataloges erhält anhand der Beispiele einen Überblick über die in der biomedizinischen Forschung (der Schweiz) üblichen Modelle. Auffällig sind dabei allerdings auch Beispiele, die in ihrer Belastung ungewöhnlich hoch sind. So muß hinterfragt werden, ob einzelne der erwähnten Verfahrensweisen nicht den in der Schweiz veröffentlichten ethischen Richtlinien zur Durchführung von Tierversuchen widersprechen.

Diese gerade neu überarbeiteten Richtlinien werden im ALTEX 4/94 veröffentlicht und kommentiert.

Daß das Züchten von Tieren mit genetischen Modifikationen, die zu Belastungen führen, als genehmigungsfrei gewertet wird, da es sich um keinen Tierversuch handelt, kann nur bedauert werden. Dies ist von der Sache her nicht vertretbar. Bei der Zucht transgener Tiere muß analog zu genehmigungspflichtigen Versuchen den Kommissionen die Möglichkeit eingeräumt werden, eine Güterabwägung vorzunehmen. Es muß ein anderer Weg gefunden werden, die beliebige Vermehrung dieser zum Teil schwer belasteten Tiere zu verhindern. Hier gilt es, eine echte Gesetzeslücke zu schließen.

Trotzdem ist dieser Katalog die beste und flexibelste Hilfe bei der prospektiven Einschätzung von Belastungen im Tierversuch, die zur Zeit international zu finden ist. Für die Tierversuchskommissionen in der Schweiz ist diese Information Tierschutz 1.04 Pflichtlektüre. Den Mitgliedern der deutschen Kommissionen nach §15 Tierschutzgesetz muß das Studium dieser Schrift ebenfalls angeraten werden.

Natürlich kann auch dieser Katalog keine Klärung darüber herbeiführen, welche Forschungsziele unsere Gesellschaft bei einem vorgegebenen Schweregrad zu akzeptieren bereit ist. Aber diese Diskussion kann nun wenigstens ohne Beschönigung oder Verharmlosung der Belastung für die Tiere geführt werden.

fpg

Literaturhinweis:

Gruber, F. (1988/89). Vergleich verschiedener Schweregradtabellen zur Belastung von Versuchstieren. *Tierlaboratorium 12*, 152–166.

Die Information Tierschutz 1.04 kann beim Bundesamt für Veterinärwesen in CH-3097 Liebefeld-Bern angefordert werden. Vorgesehen ist auch die ungekürzte Veröffentlichung im „Tierschutzbeauftragten“ 2/94.

Die Entschlüsselung des menschlichen Erbgutes



236 Seiten, ca. 80 Abb. und 40 Tab., gebunden
DM 48,-/öS 375,-/sFr 48,-
ISBN 3-86025-200-3

Das menschliche Genom

Dieses kompakte Buch des Humangenetiklers Strachan informiert umfassend über den aktuellen Stand der Erforschung des menschlichen Erbgutes. Darüberhinaus bietet es auch einen fundierten Überblick über die molekularbiologischen Grundlagen der Humangenetik, die Vielfalt der Methoden in diesem Feld sowie allgemein über die Möglichkeiten und Grenzen von Gendiagnostik und Gentherapie beim Menschen.

„...eine leicht lesbare, aktuelle und vollständige Beschreibung des menschlichen Genoms von der Biochemie bis zur medizinischen Genetik...Mit Nachdruck empfehle ich dieses Buch zur schnellen molekularbiologischen Orientierung.“

Gillian Rumsby,

The Endocrinologist 9/1992

Spektrum
AKADEMISCHER VERLAG

Vangerowstraße 20 • 69115 Heidelberg

Terminkalender

• **Tenth European Symposium on Structure-Activity Relationships: QSAR and Molecular Modelling. E-Barcelona, 4.-9. September 1994**

Information durch Prof. Ferran Sanz, Instituto Municipal d'Investigació Mèdica, carrera Dr. Aiguader 80, E-08003 Barcelona, Fax +34-3-221-3237

• **22nd Annual Conference of the European Teratology Society, 4th Scientific Meeting of the International Federation of Teratology Societies, Prag, Tschechische Republik, 12.-15. September 1994**

Registration: Agentura Carolina Ltd., P.O.Box 45, Albertov 7, Czech Republic, 128 00 Prague 2, Tel. +42-2-298223, Fax +42-2-296983

• **INVITOX 94. CH-Kartause Ittingen, 20.-23. September 1994**

Ausführliches Tagungsprogramm in ALTEX 2/94 Seite 126/127
Information bei Dr. Ch. A. Reinhardt, SIAT, Pfingstweidstr. 30, CH-8005 Zürich, Fax +41-1-445 15 35

• **Animal Use in Toxicology: Refinement and Welfare Considerations. UK-Edinburgh, 22.-23. September 1994**

Details from Dr. E. S. Harpur, Sterling Winthrop Pharmaceuticals Research Division, Willowborn Avenue, Alnwick, Northumberland NE66 2JH, UK, Tel. +44-665-51011

• **XIIth Congress of the Scandinavian Society for Cell Toxicology. N-Bergen, 22.-24. September 1994**

Information bei Dr. Knut-Jan Anderson, Haukeland Hospital, University of Bergen, N-5021 Bergen, Tel. +47-5-597-3054, Fax +47-5-597-2950

• **41st International Congress of the European Tissue Culture Society.**

I-Verona, 9.-12.Oktober 1994

Korrespondenzadresse: Dott. E. Dolfini, Istituto „Mario Negri“, Via Eritrea 62, I-20157 Milano, Tel. +39-2-390141, Fax +39-2-354627

• **International Symposium on Replacement, Reduction and Refinement of Animal Experiments in the Development and Control of Biological Products. D-Langen, 2.-4. November 1994**

Tagungsprogramm in ALTEX 1/94, Seite 71
Information bei Dr. K. Cussler, Paul-Ehrlich-Institut, Postfach 1740, D-63207 Langen, Tel. +49-6103-777401, Fax +49-6103-771254

• **8th Annual Meeting of the Japanese Society for Alternatives to Animal Experiments. J-Tokio, Komaba Eminencs Hall**

28.-29. November 1994
Information beim Chairman des Organisationskomitees, Prof. Dr. Yukiaki Kuroda, AZABU University, Fuchinobe, Sagamihara, Kanagawa, 229 Japan, Tel. +81-427 (54) 7111

• **First STCS Meeting (Swiss Tissue Culture Society), Hoffmann La Roche AG, CH-Basel, 2nd December 1994**

The aims of the meeting are
– to initiate the Swiss Tissue Culture Society
– to create a focal point for Academic, Industrial and Medical Research
– to facilitate collaborations
– to exchange information and expertise
– to encourage and support young scientists

Oral presentations have to be assigned to one of the following research areas:

- Medium Development + Culture Condition
- Gene Expression
- Cell Physiology and Metabolism

– Toxicology / Pharmacology
– *In vitro* Cell and Tissue Models
Information: Dr. Anke-Peggy Holtorf, Ciba-Geigy AG, K681.1.02 Postfach, CH-4002 Basel, Fax +41-61-6964069

• **IVth Symposium on Vertebrate Whole Embryo Culture, I-Milano, 1.-2. Dezember 1994**

Scientific programm:
The whole embryo culture as a tool for the study of:
– developmental mechanisms
– preimplantation development and toxicity
– embryotoxicity of chemicals
– clinical aspects of teratogenicity
Sekretariat: Euro-Forum Convention S.r.l., via melchiorio gioia 43, I-20124 Milano, Tel. +39-2-6701740, Fax +39-2-66712804

• **4. Österreichischer internationaler Kongreß über Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen in der biomedizinischen Forschung. Zugleich 2. MEGAT Jahrestagung.**

Universität Linz, A-Linz, 24.-26. September 1995

Vorläufige Tagungsthemen:
Reproduktionstoxikologie
Toxikologische Prüfungen von Kosmetika in der EU: Für beide Themen Kontakt H. Spielmann, ZEBET/BGA, D-Berlin, Fax +49-30-7236-2958

Immunisieren und Adjuvantien:
Kontakt K. Cussler, PEI, D-Langen, Fax +49-610377-1254

Neurotoxikologie:
Kontakt CH. A. Reinhardt, CH-Zürich, Fax +41-1-4451535

In vitro Modelle in der Onkologie:
Kontakt H. Tritthart, A-Graz, Fax +43-316-323468

Recht und Ethik:
Kontakt A. F. Goetschel, CH-Zürich, Fax +41-1-2626726 und F. P. Gruber, Zürich/Konstanz, Fax +41-1-4228010 und +49-7531-25833

Anfragen und Organisation: H. Schöffl, AFTF, A-Linz, Fax +43-5333-6248

Die Zeitschrift ALTEX veröffentlicht Übersichtsartikel und Originalarbeiten sowie Nachrichten und Kommentare, Tagungsberichte, Rezensionen und Diskussionsbeiträge auf dem Gebiet der Erforschung und Entwicklung von Alternativmethoden zu Tierversuchen. ALTEX soll auch ein Forum für die geisteswissenschaftliche Auseinandersetzung mit den gesellschaftlichen Hintergründen der Mensch-Tier-Beziehung sein. Die Hauptartikel werden von jeweils zwei Gutachtern beurteilt. Die englischen Zusammenfassungen erscheinen auch im Journal ATLA (*Alternatives to Laboratory Animals*) der Organisation FRAME (*Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments*).

Alle Beiträge sollen auf 3 1/2" Disketten, MS-DOS, Mac oder Atari formatiert, an die **Redaktion in Zürich** gesandt werden, zusammen mit zwei Ausdrucken. Der Text auf der Diskette soll keine Silbentrennungen enthalten.

Gliederung von Originalbeiträgen:

- Titel – bitte nicht mehr als 20 Wörter (wenn vorhanden: Untertitel in Klammern)
- Alle Überschriften, auch Kapitelüberschriften in Groß/Kleinschreibung
- Autoren mit ausgeschriebenen Vornamen
- Zusammenfassung (deutsch) und Summary (mit englischem Titel)
- Einleitung und Fragestellung
- Material und Methoden (bitte Tiere nicht unter Material aufzählen; Herstellerangaben und Bezugsquellen bitte vollständig angeben)
- Ergebnisse
- Diskussion
- Literatur (siehe extra Hinweis)
- Anmerkungen
- Adresse des Erstautors
- Legenden zu den Abbildungen (müssen ebenso wie die Überschriften der Tabellen auch für sich alleine verständlich sein)
- Tabellen (jeweils eine auf separater Seite, numeriert)
- Abbildungen (jeweils eine auf separater Seite, numeriert)

Beiträge, die nicht Originalbeiträge sind, oder Beiträge aus dem geisteswissenschaftlichen Bereich können nach den Erfordernissen des Themas anders gegliedert sein.

- Abkürzungen müssen bei ihrer ersten Erwähnung im Text erklärt werden. Es empfiehlt sich, ein Abkürzungsverzeichnis anzulegen.
- Allgemeine Abkürzungen wie z.B., ggf., oder ähnliche bitte sparsam verwenden.

Maßeinheiten bitte gemäß dem Internationalen Einheitensystem (SI) verwenden. (Ausnahmen höchstens bei im internationalen Sprachgebrauch noch bevorzugt verwendeten Einheiten wie Å oder bar.) Dezimalzeichen bei Zahlenangaben sollen als Komma geschrieben werden. Gleichungen müssen im Manuskript in einer neuen eigenen Zeile stehen. Handelsnamen und eingetragene Warenzeichen müssen als solche gekennzeichnet sein.

Literaturangaben:

Literaturangaben sollen im Text mit dem Namen der Autoren und dem Veröffentlichungsjahr (in Klammern) gekennzeichnet werden. Bei mehr als zwei Autoren wird nur der Name des Erstautors mit dem Zusatz „et al.“ und der Jahreszahl (in Klammern) angegeben. Ist der Name des zitierten Autors nicht im Text integriert, wird er ebenfalls in Klammern gesetzt, mit einem Komma von der Jahreszahl getrennt. Mehrere Literaturstellen hintereinander können in einer Klammer stehen und werden dann durch eine Semikolon voneinander getrennt. Aus dem gleichen Jahr stammende Veröffentlichungen der gleichen Autoren sollen durch a, b, c unterschieden werden. Vornamen werden immer abgekürzt; Leertaste zwischen den abgekürzten Vornamen. „von“, „van“, „de“ etc. stehen bei Kleinschreibung nach und bei Großschreibung vor dem Nachnamen: z.B. Loon, A. B. van; Van Essen, D.; „jr.“ steht nach dem Vornamen: Müller, S. jr.

Beispiele für Literaturangaben im Text:

In einer Cokultur läßt sich durch LPS ein akuter Zelluntergang induzieren (Hartung, 1991). Tiegs et al. (1989) zeigen, daß Cytokine letztlich die Zellschädigung auslösen. Anderen Autoren gelingt dieser Nachweis ebenfalls (Johnson et al., 1990; Gimbrone und Bevilacqua, 1991).

Im Literaturverzeichnis bitte nur die zitierte Literatur in alphabetischer Reihenfolge aufführen.

Beispiele:

Artikel aus Zeitschriften:

Drew, A. H. (1927). The action of tumour extracts on tissues in vitro. *Brit. J. exp. Path.* 8, 176-178

Artikel aus Büchern:

Rosenman, R. H., Swan, G. E. und Carmelli, D. (1988). Definition, assessment, and evolution of the type A behavior pattern. In B. M. Houston und C. R. Snyder (Hrsg.), *Type A behavior pattern – research, theory, and intervention* (8-31). New York: Wiley.

Bücher:

Anderson, J. R. (1989). *Kognitive Psychologie*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.

Die einzelnen Literaturstellen werden durch eine Leerzeile voneinander getrennt.

Tabellen und Abbildungen:

Tabellen und Abbildungen müssen dem Text getrennt beigelegt werden, wobei für jede Tabelle bzw. Abbildung ein gesondertes Blatt zu verwenden ist. Jede Abbildung und jede Tabelle muß mit dem Namen des Erstautors und der Tabellen-/Abbildungsnummer versehen sein.

Jede Tabelle muß eine Überschrift, jede Abbildung eine Legende besitzen. Überschriften und Legenden müssen auch jeweils für sich verständlich sein.

Beispiel:

Abbildung 3: Phototoxizität von L-Histidin im 3T3 NRA-Test

Tabelle 4: UV-Faktoren für 15 Stoffe, bei denen in Abwesenheit von UV-A-Bestrahlung die Zytotoxizität bestimmbar war

Im laufenden Text sollte, mit einer Leerzeile davor und dahinter, in Doppelklammer ein Verweis an der Stelle auftauchen, wo die Tabelle oder Abbildung am besten stehen sollte. Zum Beispiel:

((hier Tabelle 1 einfügen))

((hier Abbildung 1 einfügen))

Die Tabellen mit Tabulatoren setzen, auf keinen Fall mit Leerzeichen!

Für Strichabbildungen werden gute Vorlagen in der gewünschten Endgröße oder größer (mit Angabe der gewünschten Endgröße) erbeten. Für Halbtonabbildungen sind kontrastreiche, reproduktionsfähige schwarz/weiß Fotoabzüge, rechtwinklig beschnitten, in der gewünschten Endgröße (oder größer) erforderlich. Farbfotos bitte nur nach Rücksprache mit der Redaktion verwenden.

Die Beschriftung sollte ca. 2 mm groß sein (nach der durch den Druck erfolgten Verkleinerung!). Bitte gleiche Schriftarten und Schriftgrößen innerhalb einer Abbildung verwenden. Die Herausgeberin behält sich eine Vergrößerung oder Verkleinerung vor.

Bei zitierten Abbildungen anderer Autoren muß der Autor die Druckerlaubnis mitliefern.

Der Satzspiegel der Zeitschrift weist folgendes Format auf: 17,5 cm Breite und 23,2 cm Höhe. Dies ist die maximale Bild- und Tabellengröße!

Sonderzeichen:

Viele Sonderzeichen können über die Tastatur Ihres Computers dargestellt werden. Dies hängt jedoch von dem von Ihnen verwendeten System und Programm ab. Sollten Sie irgend ein Zeichen nicht darstellen können, verfahren Sie bitte folgendermaßen: Statt eines Malzeichens schreiben Sie ((x)), statt eines griechischen Alphas schreiben Sie ((alpha)). Bitte eine Liste mit der Erklärung der Sonderzeichen beilegen.

Unterstützung der Redaktion bei der Wahl der Gutachter

Zuhanden der Redaktion kann eine Liste möglicher Gutachter beigelegt werden. Es können darauf auch Wissenschaftler vermerkt werden, die das Manuskript **nicht** begutachten sollen, weil sie z.B. in einer Konkurrenzsituation mit den Autoren stehen.