



## Nachrichten und Kommentare

### Akzeptierung der deutschen ATC-Methode zur Prüfung auf akute Toxizität durch die OECD

Vom 26.–28.1.1994 fand in Berlin eine Sitzung der OECD-Experten statt, die für die Fortentwicklung toxikologischer Prüfmethoden der OECD zuständig sind. Nachdem bereits 1991 die englische *Fixed Dose Procedure* (FDP-Methode) von der OECD als gleichwertig zum sogenannten LD 50-Test akzeptiert worden war, wurde eine weitere Verbesserung der Methode diskutiert. Bei der in England entwickelten und weltweit validierten FDP-Methode wird nicht mehr der Tod der Tiere als entscheidendes Kriterium gewertet, sondern es werden bereits stark leidende Tiere getötet. Auf diese Weise kommt es zu einer erheblichen Verminderung des Leidens im Vergleich zum LD 50-Test, ohne daß das eigentliche Ziel der Prüfung, nämlich die Bestimmung der akuten Giftigkeit von Stoffen, dadurch beeinträchtigt wird. Bedauerlicherweise betrifft dies nicht auch die Zahl der Tiere, die für die Toxizitätsprüfung verwendet werden.

Der Aspekt der Verminderung der Zahl der Versuchstiere wird dagegen sehr stark bei der in Deutschland entwickelten *Acute Toxic Class Method* (ATC-Methode) berücksichtigt, die von der deutschen Industrie unter der Federführung des BGA entwickelt und validiert wurde. Bei diesem vom BMFT seit 1987 geförderten Projekt erfolgt die Toxizitätsprüfung stufenweise nacheinander an Gruppen von drei Versuchstieren. Die nicht gleichzeitige Prüfung verschiedener Dosierungen an verschiedenen Gruppen dauert natürlich länger als die gleichzeitige Prüfung; sie dient aber dazu, daß man aufgrund des Ergebnisses im nächsten Schritt mit einer höheren oder niedrigeren Dosierung prüfen kann. Auf diese Weise läßt sich die Zahl der eingesetzten Versuchstiere auf durchschnittlich 10–12 Tiere je Stoff reduzieren. Im günstigsten Fall sind bei nicht toxi-

schen Stoffen nur 3–6 Tiere pro Stoff erforderlich. Dabei ist es gleichzeitig möglich, eine korrekte Einstufung in die drei Giftigkeitsklassen der EG vorzunehmen. Die eigentlichen Ziele der Toxizitätsprüfung sind ausreichend gewährleistet: Arbeitsschutz für diejenigen, die im Rahmen der Produktion mit dem neuen Stoff umgehen müssen, und Verbraucherschutz für diejenigen, die mit dem Stoff in verbrauchernaher Produktion in Berührung kommen.

Nachdem die Validierung der deutschen ATC-Methode auf Bitten der OECD in Ländern außerhalb der EG mit Förderung durch den BMFT wiederholt worden war (USA, Japan, Österreich, Schweiz) und sich die Ergebnisse der deutschen Validierungsstudie bestätigten, war die OECD bereit, ihren zuständigen Gremien eine Akzeptierung der ATC-Methode zusätzlich zur oben beschriebenen FDP-Methode noch in diesem Jahr zu empfehlen. Über genaue Einzelheiten der Methode, die aufgrund der Wünsche amerikanischer Behörden noch abgeändert werden mußte, wird in einer späteren Ausgabe von ALTEX berichtet.

hsp

### Politik und Tierschutz

Das deutsche Wahlkampfjahr beginnt sich auch in gesellschaftspolitisch heißeren Themen niederzuschlagen. In München lädt der Bayerische Landtag zu einer Anhörung über „Die Bedeutung von Tierversuchen für die medizinische Forschung“ ein. Es geht unter anderem um die sehr umstrittene Genehmigung zu einem Versuch mit Primaten. Für die Deutsche Physiologische Gesellschaft drückte Professor Kuschinsky sein Befremden darüber

aus, daß ein Teilprojekt eines von der DFG genehmigten Sonderforschungsbereiches überhaupt Gegenstand einer Landtagsanhörung sein könne. Das ist nun tatsächlich neu, daß Politiker sich dafür zu interessieren beginnen, was mit den Steuergeldern im Namen des medizinischen Fortschritts so alles gemacht wird. Dies mag für Wissenschaftler ungewohnt sein, zeigt es doch, daß sich bei Politikern ein gewisses Maß an Mißtrauen eingeschlichen haben muß. Letztlich geht es darum, ob die Entscheidung eines Gutachtergremiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft nachgeprüft werden darf, oder ob der DFG „blindes“ Vertrauen entgegengebracht werden muß.

In Bonn bringen die Bundestagsfraktionen von CDU/CSU und FDP einen Vorschlag der Wissenschafts- und Forschungsorganisationen zur Entbürokratisierung des Tierschutzgesetzes ohne nähere Prüfung als Antrag im Bundestagsausschuß für Forschung, Technologie und Technikfolgenabschätzung ein. Damit soll analog zum Erfolg beim Gentechnikgesetz das Tierschutzgesetz in Kernpunkten ausgehebelt werden: Gerade bei schwierigen Entscheidungen, wenn die Behörden in drei Monaten nicht zu einem Urteil kommen, sollen nach dem Willen dieser Fraktionen künftig Tierversuche als vorläufig genehmigt gelten.

Die SPD unternimmt mit einer kleinen Anfrage den Versuch, auch im deutschen Bundestag die Bedeutung von Alternativen zu Tierversuchen ins rechte Licht zu rücken. Die SPD hat ja vor Jahren anläßlich der letzten Novellierungsdebatte zum Tierschutzgesetz recht eindeutige Tierschutzpositionen bezogen. Aufmerksamkeit wird nun beobachtet, was davon angesichts eines möglichen Wahlsieges im Herbst 94 Bestand haben wird. Helmut Apel vom Deutschen Tierschutzbund ist wohl etwas mißtrauisch geworden. Zumindest in seinem Editorial „Du und das Tier“ vermutet er eine rückschrittliche Entwicklung.

Lesen Sie zu diesem Thema in Auszügen die Fragen und Antworten



zur kleinen Anfrage der Abgeordneten Ursula Burchardt, Brigitte Adler, Holger Bartsch ... und der Fraktion der SPD im Deutschen Bundestag.

fpg

### „Bedeutung und Förderung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden für Tierversuche“

Fragen der Abgeordneten und Antworten namens der Bundesregierung von Wolfgang Gröbl, parlamentarischer Staatssekretär im Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten, vom 28. Februar 1994

*1. Trägt die Entwicklung und Anwendung von Ersatzmethoden für Tierversuche, insbesondere in vitro Techniken, nach Ansicht der Bundesregierung zu einer Verbesserung und Förderung der Innovationschancen des Wissenschafts- und Wirtschaftsstandortes Deutschland bei?*

Es ist zu erwarten, dass der Einsatz von *in vitro* Techniken in gewissem Ausmaß und wohl auch erst längerfristig zu einer Kostensenkung führt, soweit dadurch aufwendigere Tierversuche ersetzt werden können. Die insoweit anzunehmende Stärkung der Wirtschaftskraft der betroffenen Unternehmen dürfte angesichts der Forschungskosten der Industrie insgesamt nur von untergeordneter Bedeutung sein. Daher sollte die Bedeutung von *in vitro* Methoden zum Ersatz von Tierversuchen für den Wissenschafts- und Wirtschaftsstandort Deutschland nicht überschätzt werden.

*2. Geht die Bundesregierung davon aus, daß die forcierte Verwendung von Ersatzmethoden (in vitro Techniken) auch einen Beitrag leisten kann, den administrativen Handlungs- und Regelungsaufwand bei der Genehmigung von Tierversuchen zu verringern?*

Wenn bestimmte Tierversuche durch etablierte andere Methoden ersetzt werden, entfällt insoweit der mit der Durchführung von Tierversu-

chen verbundene administrative Aufwand. Ein Beispiel dafür ist die inzwischen in großem Maße angewandte *in vitro* Produktion monoklonaler Antikörper oder der Wirksamkeitsnachweis von Insulin mit der HPLC-Methode, die Tierversuche an Mäusen oder Kaninchen überflüssig macht.

Wegen des engen Sachzusammenhangs werden die Fragen:

*3. Wo liegen nach Auffassung der Bundesregierung wesentliche Barrieren in Wissenschaft, Wirtschaft, Politik und Öffentlichkeit bei der Erforschung und breiten Anwendung von Ersatzmethoden für Tierversuche?*

und

*4. Welche Maßnahmen und Initiativen müssen nach Auffassung der Bundesregierung zur Beseitigung dieser Hemmnisse ergriffen werden?*

zusammenfassend wie folgt beantwortet.

Eine wesentliche Barriere für die breite Anwendung von Ersatzmethoden ist die Notwendigkeit ihrer vorherigen Validierung.

Bis heute gibt es nur eine begrenzte Anzahl validierter Ersatzmethoden. Maßnahmen zur internationalen Akzeptanz neu entwickelter und nur in einzelnen Ländern national validierter Ersatz- und Ergänzungsmethoden wurden durch die OECD (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung) und die ICH (Internationale Konferenz zur Harmonisierung) bereits vor Jahren eingeleitet; sie werden ständig weiter verbessert und intensiviert.

Ein wichtiger Schritt auf internationaler Ebene wird auch durch die Einrichtung des europäischen Zentrums für die Validierung von Alternativmethoden zum Tierversuch (ECVAM) an der Gemeinsamen Forschungsstelle in Ispra/Italien geleistet, der von der Bundesregierung nachdrücklich begrüßt wird. Mit

Blick auf die internationale Anerkennung von Ersatzmethoden besteht mit ECVAM eine enge Zusammenarbeit.

*5. Wie wird festgestellt, daß bei den vorgeschriebenen Tierversuchen, z.B. in der Arzneimittelprüfrichtlinie, der aktuelle Stand der Ersatz- und Ergänzungsmethoden berücksichtigt wird?*

Aufgrund des Tierschutzgesetzes dürfen Tierversuche nur durchgeführt werden, soweit sie für bestimmte Zwecke unerlässlich sind. Bei der Entscheidung, ob Tierversuche unerlässlich sind, ist insbesondere der jeweilige Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zugrunde zu legen und zu prüfen, ob der verfolgte Zweck nicht durch andere Methoden oder Verfahren erreicht werden kann.

Die Verpflichtung, Tierversuche durch validierte Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu ersetzen, ist auch in den Arzneimittelprüfrichtlinien enthalten. Damit ist es eine Aufgabe der Zulassungsbehörden, die jeweiligen Anforderungen dem wissenschaftlichen Stand der Erkenntnisse anzupassen. Dies wird in enger Zusammenarbeit mit ZEBET festgelegt.

Auch die chemikalienrechtlichen Prüfvorschriften enthalten eine „Öffnungsklausel“ für Ersatzmethoden.

*6. In welchem Zeitraum werden nach Ansicht der Bundesregierung Tierversuche, die bisher durch Vorschriften, z.B. nach dem Arzneimittelgesetz, ChemG und AbwAG ausdrücklich gefordert sind, durch die Verwendung von Ersatzmethoden (in vitro Techniken) substituiert?*

Die Bundesregierung kann in Anbetracht des Entwicklungsstandes bei der Erforschung und Validierung von Ersatzmethoden sowie der vielfältigen Verflechtungen auf nationaler und internationaler Ebene keine Aussage machen, in welchem Zeitraum durch Rechtsvorschriften ausdrücklich geforderte Tierversuche durch Ersatzmethoden substituiert werden können.

Das Ziel bei der Entwicklung von Ersatzmethoden muss es sein, ihre Gleichwertigkeit gegenüber konventionellen Methoden zu belegen und dadurch für ihre internationale Akzeptanz Sorge zu tragen. So laufen beispielsweise derzeit Ringversuche auf OECD-Ebene, um im Bereich der Ökotoxikologie Wirbeltierversuche zu ersetzen. Im Bereich der Humantoxikologie wurde vom Bundesgesundheitsamt mit Unterstützung der Bundesregierung eine Alternativmethode zur klassischen Methode für die Prüfung der akuten Toxizität, der LD<sub>50</sub>-Methode, entwickelt. Diese neue Methode, die „acute toxicity class method“ (ATC-Methode) erfordert zwar noch den Einsatz von Versuchstieren, allerdings in erheblich niedrigerer Zahl. Die ATC-Methode wird ebenfalls derzeit auf OECD-Ebene durch Ringversuche validiert.

Sowohl im Abwasserabgabengesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 6. November 1990 als auch in der Allgemeinen Rahmen-Verwaltungsvorschrift über Mindestanforderungen an das Einleiten von Abwasser in Gewässer gemäß § 7a Wasserhaushaltsgesetz ist die Durchführung des Fischtests vorgesehen.

Der Fischtest ist so ausgelegt, daß durch die vorgeschriebene Verdünnung mit Reinwasser alle Fische den Test überleben. Pro Testansatz werden derzeit nur 3 Fische statt der ursprünglich vorgesehenen 10 Fische eingesetzt. Der Test dient den Überwachungsbehörden zur Kontrolle der Fischgiftigkeit des Abwassers.

Zur Zeit wird eine Reihe von Möglichkeiten zum Ersatz und zur Ergänzung des Fischtests sowie der Verringerung der Tierzahl bei diesen Untersuchungen überprüft. Die Ergebnisse bisher vorliegender Abwasseruntersuchungen mit Biotests wie Daphnienkurzzeittest, Algenvermehrungstest und Leuchtbakterientest zeigen, dass die Anzahl der Tierversuche im Rahmen des Vollzugs des Abwasserabgabengesetzes und des Wasserhaushaltsgesetzes um über 90 % vermindert werden kann.

*7. Sieht die Bundesregierung in einer Novellierung entsprechender Vorschriften eine Möglichkeit, die Entwicklung, Etablierung und breite Anwendung von Ersatzmethoden zu forcieren?*

Die Möglichkeiten einer Reduktion von Tierversuchen sind für einzelne Bereiche differenziert zu bewerten. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand lassen sich beispielsweise wesentliche ökotoxische Eigenschaften, insbesondere Effekte bei chronischer Exposition, nur durch Versuche am Tier feststellen.

Als Beispiel für das Bemühen, durch Novellierung von Rechtsvorschriften die Entwicklung, Validierung und Anwendung von Ersatzmethoden zu forcieren, können die nunmehr abgeschlossenen Beratungen zur Kosmetik-Richtlinie dienen. Auf Initiative der Bundesregierung ist hier auf EU-Ebene ein grundsätzliches Verbot der Vermarktung kosmetischer Mittel festgeschrieben worden, die Bestandteile oder Zusammensetzungen von Bestandteilen enthalten, die nach dem 1. Januar 1998 für diesen Verwendungszweck an Tieren überprüft worden sind. Damit soll erreicht werden, dass so schnell wie möglich alternative Methoden entwickelt und bereits bestehende Methoden auf Gemeinschaftsebene validiert werden.

Bei der in der nächsten Legislaturperiode geplanten umfassenden Novellierung des Abwasserabgabengesetzes wird zu prüfen sein, ob anstelle der Fischtoxizität nur der jeweils empfindlichste biologische Wirktest mit einer Abgabe zu belegen ist.

*8. Welche Förderungsmaßnahmen über das Förderkonzept „Ersatzmethoden zum Tierversuch“ des Bundesministeriums für Forschung und Technologie (BMFT) und der durch die Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET) des Bundesgesundheitsamtes (BGA) mitfinanzierten Projekte hinaus gibt es, um die Verwendung und Entwicklung von Ersatzmetho-*

*den (in vitro Techniken) zu beschleunigen?*

Im Rahmen der Forschungsförderung des BMFT und der Wissenschaftsorganisationen wird in verschiedenen Bereichen der Biowissenschaften (z.B. Gesundheitsforschung und Biotechnologie) auch die Entwicklung und Anwendung von *in vitro* Methoden gefördert, ohne dabei ausdrücklich auf die Entwicklung von Ersatzmethoden abzustellen. Die hierbei gewonnenen Forschungsergebnisse sind jedoch für die Entwicklung, Optimierung, Validierung und Verbreitung von Ersatzmethoden von Bedeutung.

Über die in der Frage genannten Fördermaßnahmen hinaus schreibt das Bundesministerium für Gesundheit seit 1981 jährlich einen Forschungspreis zur Förderung methodischer Arbeiten mit dem Ziel der Einschränkung und des Ersatzes von Tierversuchen aus. Der Preis ist mit 30 000 DM dotiert und wird für wissenschaftliche Arbeiten zur Weiterentwicklung pharmakologisch-toxikologischer Untersuchungsverfahren vergeben sowie für solche Arbeiten, die der Verminderung von Tierversuchen dienen.

Zu den Fragen

*9. Wo liegen nach Ansicht der Bundesregierung Schwachstellen in der bisherigen Forschungsförderung von Ersatzmethoden für Tierversuche?*

*10. Nach welchen Kriterien und Verfahren (Fachgutachtergremium/schriftliches Begutachtungsverfahren) werden Mittel des BMFT zur Förderung von Alternativmethoden zu Tierversuchen ausgegeben?*

*11. Hält die Bundesregierung die bisherige Förderpraxis (BMFT) für ausreichend?*

wird zusammenfassend folgende Stellungnahme abgegeben:

Die Forschungsförderung des BMFT erfolgt nach dessen generellen Förderkriterien. Für den BMFT-Förderschwerpunkt „Ersatzmethoden zum Tierversuch“ gelten die

fachlichen Kriterien der Bekanntmachung vom 8. Mai 1989, die verstärkt auf eine Umsetzung in die Praxis abzielt. Bevorzugt gefördert wird die Entwicklung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen, bei denen die Tiere stark belastet oder bei denen besonders viele Tiere benötigt werden. Von besonderer Bedeutung sind hier die Weiterentwicklung und Validierung erfolgreicher *in vitro* Ansätze in Form von Ringversuchen in Zusammenarbeit mit den Zulassungsbehörden.

Die zu dem Förderschwerpunkt eingereichten Anträge werden vom Projektträger Biologie, Energie, Ökologie geprüft. Die Begutachtung erfolgt durch externe Sachverständige. Im Regelfall werden Förderanträge in Expertensitzungen begutachtet, in Einzelfällen durch schriftliche Begutachtung. Das BMFT entscheidet auf der Grundlage der Sachverständigengutachten über die Förderung der Forschungsvorhaben.

Die bisherige Förderpraxis bietet die Grundlage für eine effektive Entwicklung und Umsetzung von Ersatzmethoden zu Tierversuchen. Seit 1980 wurden insgesamt 131 Vorhaben gefördert; derzeit laufen 37 Vorhaben (Stand Januar 1994).

Schwachstellen sind der Bundesregierung im Zusammenhang mit der bisherigen Förderung von Ersatzmethoden zum Tierversuch nicht bekannt.

*12. Wird der dafür zur Verfügung stehende Etat ausgeschöpft? Wenn nein, worauf ist dies zurückzuführen?*

1993 standen 8,8 Mio DM zur Verfügung. Davon sind bis zum Jahresende 1993 rund 7 Mio DM für laufende und im Jahre 1993 neubewilligte Vorhaben abgeflossen. Weitere förderwürdige Anträge lagen nicht vor.

*13. Gibt es eine statistische Bestandsaufnahme oder Erhebung (außer der „Datenerhebung zum Einsatz von Tieren in Forschung und Entwicklung“ von 1989 bzw. der*

*Versuchstierstatistik des BMELF) zu Tierversuchen, die auflistet,*

*– in wie vielen vom BMFT und anderer Ministerien geförderten Projekten Tierversuche Bestandteil von Forschungsvorhaben sind.*

*– wie viele Mittel des BMFT und anderer Ministerien für Tierversuche verwendet werden und*

*– in welchen Versuchsanordnungen wie viele Tiere welcher Art eingesetzt werden?*

Über die in dieser Frage angesprochenen Sachverhalte wird keine bundesweite Statistik geführt.

*14. Sind bisher Projekte gefördert worden, die die Anwendung von Tierversuchen mit der Entwicklung von Ersatzmethoden verbanden?*

Derzeit gilt für alle institutionalisierten Förderungen der Entwicklung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden das 3 R-Prinzip von Russell und Burch. Unter den Begriff „Ersatzmethoden“ fallen im Sinne dieser Definition auch Methoden, mit deren Hilfe die Tierzahlen bei derzeit nicht ersetzbaren Tierversuchen reduziert werden können. So unterstützte das BMFT im Rahmen des Förderschwerpunktes „Ersatzmethoden zum Tierversuch“ auch das Projekt „Neue Wege zur Bestimmung der akuten Toxizität von Chemikalien“. Im Rahmen dieses Projektes wurde die „acute toxicity class method“ (ATC-Methode) entwickelt, die bei der Prüfung einer Chemikalie auf akute orale Toxizität im Vergleich zu 30-70 Tieren im klassischen LD50-Test die Verwendung von lediglich 7 Tieren vorsieht.

Im Rahmen eines aus Mitteln des UFOPLANES (Forschungsmittel des BMU) geförderten Projektes wird derzeit untersucht, ob der zum Nachweis der subakuten Toxizität durchgeführte 28-Tage-Test am Nagetier gleichzeitig auch für den Nachweis immunotoxischer und kanzerogener Eigenschaften eines Stoffes herangezogen werden kann. Die Entwicklung und Validierung dieses Verfahrens, das ebenfalls auf eine erhebliche Verringerung der Versuchstier-

zahlen abzielt, muss allerdings im Tierversuch erfolgen.

*16. Ist die Bundesregierung bereit, Veröffentlichungsmöglichkeiten über das Amtsblatt hinaus (z.B. in gängigen wissenschaftlichen Zeitschriften) zu nutzen, um Programme und Förderschwerpunkte z.B. für Ersatzmethoden für Tierversuche in Wissenschaft und Forschung bekanntzumachen?*

Förderprogramme der Bundesregierung und auch einzelne Förderkonzepte und -schwerpunkte werden durch eine Vielzahl von Aktivitäten bekanntgegeben. Neben der Veröffentlichung im Bundesanzeiger tragen Informationsveranstaltungen, Presseaktivitäten, Workshops, Präsentationen auf Messen und Kongressen, entsprechende Broschüren sowie die grundsätzliche Verpflichtung zur Veröffentlichung der Ergebnisse in Fachzeitschriften mit Hinweis auf die BMFT-Förderung zur Bekanntmachung entsprechender Förderaktivitäten bei.

*17. Welche mittelfristige finanzielle Ausstattung ist für ZEBET vorgesehen?*

ZEBET ist integraler Bestandteil des Bundesgesundheitsamtes (BGA). Spezielle Mittel sind ausschließlich für die „Wissenschaftliche Erarbeitung von Tierversuchersatzmethoden“ (Auftragserteilung an Dritte) vorgesehen. An dieser Veranschlagungspraxis soll auch nach der Umstrukturierung des BGA festgehalten werden.

*18. Ist vor dem Hintergrund der Umstrukturierung des Bundesgesundheitsamtes eine Erhöhung des Haushaltsansatzes für ZEBET beabsichtigt?*

Die Umstrukturierung des BGA soll kostenneutral erfolgen. Inwieweit künftig eine Ausgabensteigerung vorgenommen wird, bleibt den Beschlüssen des Haushaltsgesetzgebers vorbehalten.

*19. Ist in diesem Rahmen eine Bereitstellung eigener Forschungsmittel für ZEBET bzw. der Aufbau*

eigener Forschungskapazitäten geplant?

Nein, vgl. Antwort zu Frage 17.

20. Wann wird die ursprünglich geplante personelle Ausstattung von ZEBET realisiert?

Von seiten des BMG ist vorgesehen, bei ZEBET mit höchster Priorität Dauerstellen einzurichten. Die Realisierung dieser Forderung wird jedoch nur zu erreichen sein, wenn es gelingt, den Deutschen Bundestag von der Notwendigkeit der Stellenaufstockung zu überzeugen.

21. Hält die Bundesregierung die Implementierung von etablierten Ersatz- und Ergänzungsmethoden in die Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses für notwendig?

Der wissenschaftliche Nachwuchs wird während des Studiums an den Hochschulen und nach Studienabschluß im Rahmen von Dissertationsarbeiten zusätzlich auch an anderen wissenschaftlichen Einrichtungen ausgebildet. Dabei erlernen die Nachwuchswissenschaftler auch die wissenschaftlichen Methoden, die nach dem aktuellen Kenntnisstand in dem jeweiligen Forschungsschwerpunkt differenzierte, aussagefähige Ergebnisse ermöglichen. In zahlreichen Fachgebieten werden diese Kriterien in besonderem Maße von *in vitro* Methoden erfüllt; diese sind bei vielen Fragestellungen den im Tierversuch gewonnenen Ergebnissen überlegen.

Der kompetitive Charakter wissenschaftlichen Arbeitens erfordert naturgemäß auch die Auseinandersetzung mit neuen Techniken. Daher vertritt die Bundesregierung die Auffassung, dass der wissenschaftliche Nachwuchs im Rahmen seiner Ausbildung in erheblichem Umfang mit Ersatz- und Ergänzungsmethoden befaßt wird.

22. Ist die Bundesregierung der Ansicht, daß eine Erfassung aller Versuchstiere gemäß der Novellierungsvorschlägen zum bestehenden Tierschutzgesetz die Forschungsförderung zur Reduktion der Zahl der

insgesamt verbrauchten Versuchstiere verbessert?

Bereits nach geltendem Recht werden alle für Versuchszwecke verwendeten Wirbeltiere über die Versuchstiermeldeverordnung statistisch erfaßt. Die im Rahmen des Gesetzesentwurfs zur Änderung des Tierschutzgesetzes diskutierten Vorschläge für eine Erweiterung der Datenerfassung betreffen diejenigen Wirbeltiere, die für Organ- oder Gewebeentnahmen, für die Gewinnung „biologischer Produkte“, für Eingriffe und Behandlungen zur Aus-, Fort- und Weiterbildung verwendet oder für wissenschaftliche Zwecke getötet werden. Mit dieser erweiterten Datenerfassung soll dem Wunsch der tierschutzinteressierten Öffentlichkeit sowie des Deutschen Bundestages nach umfassender Information über die Verwendung von Tieren für wissenschaftliche Zwecke Rechnung getragen werden.

Die Daten werden möglicherweise zusätzlichen Aufschluß geben, in welchen Bereichen die Erforschung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden in besonderem Maße gefördert werden sollte.

### Tierversuche im Studium

Die Entscheidung war sensationell und eine bundesweite Premiere: Der Regierungspräsident von Gießen, Hartmut Bäumer, verbot im Oktober letzten Jahres dem Fachbereich Biologie der Philipps-Universität Marburg die Durchführung von Tierversuchen im Studium. Im Rahmen des tierphysiologischen Grundpraktikums wollte der Biologie-Professor Dr. Gerhard Heldmaier Studenten an 36 Ratten den Glucosetransport im Darm demonstrieren.

Nach dem Tierschutzgesetz müssen solche „Eingriffe und Behandlungen“ an Tieren der zuständigen Behörde vor Aufnahme in das Lehrprogramm angezeigt werden. Durchgeführt werden dürfen sie nur, „so weit ihr Zweck nicht auf andere Weise, insbesondere durch filmische

Darstellungen, erreicht werden kann“. Dem Regierungspräsidenten lag ein Gutachten vor, daß der Fachbereich Biologie in Marburg über einen Film zum betreffenden Thema verfüge, „der nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen geeignet ist, den Zweck der Ausbildung zu erreichen“. Es folgte das Verbot der für das Wintersemester geplanten Versuche.

Professor Heldmaier sah sich durch den Bescheid des Regierungspräsidenten in seiner Lehrfreiheit eingeschränkt und klagte vor Gericht – mit Erfolg. Der Hessische Verwaltungsgerichtshof (VGH) in Kassel befand am 29. Dezember 1993, die Beurteilung möglicher Alternativen zum Tierversuch liege allein im Verantwortungsbereich des Hochschullehrers. Ein Verbot von Versuchen komme nur in Frage, „wenn auch nach Einschätzung des zuständigen Hochschullehrers alternative Lehrmethoden den von ihm vorgegebenen Zweck der Lehrveranstaltung ebenso erreichen würden“.

Das gefällte Urteil ist zwar noch nicht das letzte Richterwort, denn das sogenannte Hauptsacheverfahren steht noch aus. Regierungspräsident Hartmut Bäumer ist gewillt, gegebenenfalls bis vor das Bundesverfassungsgericht zu gehen. Doch einstweilig ist das Versuchsverbot aufgehoben, Marburger Biologiestudenten mit Haupt- oder Nebenfach Zoologie müssen im Hauptstudium an den Versuchen weiterhin teilnehmen.

Der Marburger Rechtsstreit ist der bisherige Höhepunkt in der Auseinandersetzung um Tierversuche im Studium. In den Fächern Biologie, Medizin und Tiermedizin werden an den meisten Hochschulen obligatorisch Tierversuche durchgeführt. Verweigern Studenten die Teilnahme, müssen sie ihr Studium beenden. Nur wenige Studenten, die Tierversuche aus ethischen Gründen oder einer kritisch-wissenschaftlichen Haltung heraus ablehnen, sind bereit, ihren Standpunkt gegen Hochschullehrer zu verteidigen. Denn das bedeutet in den meisten Fällen den Weg zum Gericht. Aktuell klagen



Studenten in Aachen, Frankfurt, Gießen, Göttingen, Hamburg, Karlsruhe und München und fordern ein alternatives, tierversuchsfreies Praktikum. Sie berufen sich dabei fast immer auf ihre Gewissensfreiheit (Artikel 4 Absatz 1 Grundgesetz), mit der sie die Tötung von Tieren ablehnen. Diesem Grundrecht steht die Lehrfreiheit der Hochschullehrer gegenüber (Artikel 5 Absatz 3 Grundgesetz).

Die Auseinandersetzung könnte aber auch auf anderer Ebene geführt werden: Denn auch Studenten können für sich die Wissenschaftsfreiheit in Anspruch nehmen. Die Tatsache, dass es zu allen Tierversuchen im Studium Alternativen gibt, die an einigen Universitäten auch eingesetzt werden, beweist, dass die protestierenden Studenten nicht ganz auf dem Holzweg sind. Beispiel Marburg: Während die Biologen jetzt per Gerichtsentscheid wieder Tierversuche im Physiologie-Praktikum durchführen müssen, arbeiten die Mediziner an der selben Hochschule mit – sogar prämierten – Alternativen (Computerprogramm „Mac-Frog“). Umgekehrt in Frankfurt: Hier kann ein Teil der Biologiestudenten den Physiologiekurs ohne Tierversuch absolvieren, bei den Mediziner sind die sogenannten „Froschversuche“ fest vorgeschrieben.

Wie immer auch der Rechtsstreit zwischen dem Gießener Regierungspräsidium und Professor Heldmaier ausgehen wird – der Fall hat bundesweite Bedeutung. Bleibt es bei dem oben genannten Urteil aus dem Eilverfahren, gibt es keine objektive Überprüfung der Notwendigkeit von Tierversuchen, so ist dann ein Verbot unmöglich. Wird das Verbot des Regierungspräsidenten Bäumer jedoch letztlich für rechtmäßig befunden, ist mit einer Fülle weiterer Tierversuchsverbote durch die zuständigen Behörden zu rechnen. Denn die Grundkurse an den einzelnen Fachbereichen, vor allem die Physiologie- und die Zoologiepraktika, gleichen sich vom Lehrinhalt her. Wird dann ein Versuch an einer

Universität verboten, weil es ausreichende Alternativen gibt, kann er an anderen Hochschulen nicht erlaubt bleiben.

tr

Zu diesem Thema ist soeben ein Buch erschienen: „Über Leichen zum Examen? – Tierversuche im Studium“, siehe Besprechung Seite 52 in diesem Heft.

### NORINA: Norwegian Inventory of Audiovisuals

*The Laboratory Animal Unit, Norwegian College of Veterinary Medicine, Oslo, in collaboration with Richard Fosse, Laboratory Animal Services, University of Bergen, has just completed the first version of an English-language database of audiovisuals for use in the biological sciences. The primary purpose of the database is to offer an overview of possible alternatives or supplements to the use of animals in student teaching, at all levels from schools to university. The database consists at present of around 1300 entries, including computer programs, interactive videos, films and more traditional teaching aids such as slide series, 3-D models and classroom charts. There is also a section for Contact Persons who are developing and/or using audiovisuals at their institution, and for suppliers of audiovisuals. Entries in the database have been collected from all over the world, and the base will be continuously updated in the future. We invite users, developers and suppliers of audiovisuals to send in details for future upgrades of the database.*

*NORINA has been written in Filemaker Pro, originally for Macintosh, but now also available for IBN Windows. It has just been converted into a stand-alone IBM version. Price: US\$ 150 (for networks with up to 30 workstations: US\$ 750). Price for*

*other areas of use: negotiable. Special rates for schools.*

*NORINA is a non-profit venture (non of the developers receive any commission on sales) and income from sales is used purely to offset wage expenses.*

*Further details (including a free demonstration floppy disc of the FilemakerPro version) from:*

Professor Adrian Smith, Laboratory Animal Unit  
Norwegian College of Veterinary Medicine  
P.O. Box 8146 Dep.  
N-0033 Oslo 1, Norway  
Phone: +47 22 96 45 74  
Fax: +47 22 96 45 35  
email (Internet):  
adrian.smith@veths.no

Schweizerische Gesellschaft für Versuchstierkunde (SGV)  
Société Suisse pour la Science des Animaux Laboratoire

#### SGV Preis 1994

Die Schweizerische Gesellschaft für Versuchstierkunde vergibt anlässlich ihrer Ausbildungstagung vom 22./23.11.1994 einen Preis an die Forscherin oder den Forscher, welche sich durch Arbeiten im Sinne der 3R für die Versuchstierkunde verdient gemacht haben. Der Vorstand der SGV möchte hiermit alle interessierten Personen einladen, ihre Arbeiten bzw. ihre Vorschläge für mögliche Preisträger/innen bis spätestens 30. September 1994 mit einer kurzen Begründung und einem kurzen *curriculum vitae* an die Präsidentin der Gesellschaft zu schicken.

Adresse:  
Dr. Marianne Geiser Kamber  
Anatomisches Institut der  
Universität Bern  
Bühlstr. 26  
CH-3000 Bern



## In Vitro Toxicology – A Journal of Molecular and Cellular Toxicology, ab Band 7 in größerem Format.

In Vitro Toxicology, das jetzt vierteljährlich in neuem Gewand erscheint, über sich selbst:

„The objective of in vitro toxicology is to increase our understanding of the fundamental mechanisms of toxicity.

*In Vitro Toxicology publishes peer-reviewed papers that cover the science of toxicology from its most basic foundation to its most immediate applications.*

*The emphasis of In Vitro Toxicology continues to be the presentation of technologies that provide more information about toxicities. In the era of health care reform and environ-*

*mental concern, these technologies assume greater importance because they are also more cost effective, enable researchers to increase productivity, enhance the ability to do more work with less material, and address the sensitivity of animal issues without sacrificing the integrity of scientific studies.*

*The new 8 1/2 „ × 11“ fully typeset format debuts with the first issue of 1994, which will be published beginning with Volume 7, in March. Accepted manuscripts will be published within 4-5 months of acceptance.“*

Editor: Oliver Flint (Syracuse, NY), Associate Editors: Alan M.

Goldberg (Baltimore), Jack M. Lipman (Nutley, NJ), European Editor: Christoph A. Reinhardt (CH-Zürich)

Submission of Manuscripts to Christoph A. Reinhardt, SIAT-In Vitro Toxicology, Technopark, Pfingstweidstr. 30, CH-8005 Zurich, Switzerland

Bestelladresse:

Mary Ann Liebert, Inc., publishers  
1651 Third Avenue, New York, NY 10128

Personal Subscription Rate: Overseas/Air \$ 119 includes p&h

Institutional Subscription Rate: Overseas/Air \$ 182 includes p&h

## DER TIERSCHUTZBEAUFTRAGTE

3. Jahrgang, 1/94

Herausgegeben vom Arbeitskreis der Tierschutzbeauftragten in Bayern.

Aus dem Inhalt:

### Tagungsberichte

23. Seminar über Versuchstiere und Tierversuche – Arbeitskreis der Tierschutzbeauftragten in der GV-SO-LAS (Berlin 1993):

D. Birnbacher: Der ethische Auftrag des Tierschutzbeauftragten.

K. Pobel: Konflikt heißt Leben – Der Tierschutzbeauftragte im Spannungsfeld. Welche Lösungsansätze bietet die Psychologie?

3. Seminar des Arbeitskreises der Tierschutzbeauftragten in Bayern (München 1993), Teil 1:

N. Meyer: Alternativen zum Tierversuch im Hochschulunterricht – Herz- und Muskelphysiologie.

G. M. Teutsch: Zur Typologie ethischer Konzepte in der Mensch-Tier-Beziehung.

A. Hlinak: Entwicklung von Alternativen zum Tierversuch: Poly- und monoklonale Antikörper im Hühner-  
ei.

### Fachinformationen

Christiane Herweg: Die arbeitsrechtliche Situation der Tierschutzbeauftragten – Rechte und Pflichten gegenüber dem Arbeitgeber, die sich aus der Tätigkeit als Tierschutzbeauftragte ergeben.

I. Landsfeld: Entwicklung eines neuen strukturierten Kaninchenkäfig Design.

### In vitro Systeme

Müller-Tegethoff et al.: Primäre Leberzellkulturen für die Mutagenitätsprüfung.

Weichert: Einfaches und kostengünstiges in-vitro-System zur Massenproduktion von monoklonalen Antikörpern.

Wie kann die Mutagenität von Pestiziden in vitro bestimmt werden? (bg)  
Top-Alternativen in Linz. (bg)  
Tumorsteckbrief des DKFZ.

### Eurospezial

Luxemburg: Fondation Internationale pour la Substitution de l'Expérimentation Animale (F.I.S.E.A.), eine Internationale Stiftung für Alternativmethoden zum Tierversuch.

Österreich: Sonja Szinicz: Pulsierende Organperfusion (P.O.P.).

Schweiz: Chr. A. Reinhardt: SIAT In vitro-Toxikologie – Grundsätzliche Ziele der Stiftung SIAT.

### Interkontinental

USA:

AWIC Newsletter:  
AMNET NEWS AND INFORMATION RESOURCE

INTERNATIONAL FOUNDATION FOR ETHICAL RESEARCH (IFER)

Meeting the Information Requirements of the Animal Welfare Act

### Bundesspiegel

Arbeitskreis der Tierschutzbeauftragten in Bayern

Gründung eines Arbeitskreises der Tierschutzbeauftragten in Hessen (ud)

C. Messow: Gründung eines Arbeitskreises der Tierschutzbeauftragten in Niedersachsen

D. Büttner: Arbeitskreis der Tierschutzbeauftragten in der GV-SO-LAS

### Termine/Literatur

# SIAT Newsletter 2

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

Der erste SIAT-Newsletter (siehe ALTEX 1/94) enthielt eine Übersicht über die Stiftung und das Institut SIAT mit allgemeinen Zielsetzungen und Aufgaben der Stiftung SIAT. Aus Platzgründen erscheint das entsprechende Organigramm erst in dieser Ausgabe, es zeigt die Struktur und Aufgaben innerhalb von Stiftung und Institut SIAT (s. Abbildung 1). SIAT-Newsletter 2 gibt nun für die eine der beiden Forschungsgruppen, das Laboratorium für In Vitro-Toxikologie (SIAT-IVT) einen aktuellen Tätigkeitsbericht; im SIAT-Newsletter 3 wird dann das SIAT-Biografiklabor entsprechende Neuigkeiten bringen.

## Aus der Tätigkeit des Laboratoriums für In Vitro-Toxikologie des Schweizerischen Instituts für Alternativen zu Tierversuchen (SIAT-IVT)

### 1. Allgemeines

Das Laboratorium für In Vitro-Toxikologie des SIAT (SIAT-IVT) ist im Rahmen der Zielsetzungen der Stiftung SIAT in Forschung, Ausbildung und Dienstleistungen tätig, im besonderen für die Entwicklung von *in vitro* Methoden als Alternativen zu Tierversuchen im Sinne der 3R. Die wichtigsten Strukturen und Aufgaben des SIAT-IVT sind in Abbildung 2 dargestellt. Der verantwortliche Leiter des SIAT-IVT steht im Auftragsverhältnis zur Stiftung SIAT und ist verpflichtet, jährlich über seine Tätigkeit einen ausführlichen Bericht zu verfassen. Ein Teil davon wird hier einem breiteren Interessentenkreis vorgestellt. Die Projekte, über die hier nicht im Detail berichtet wird, sollen in einem späteren Newsletter dargestellt werden.

Im Sommer 1993 hat das SIAT-IVT sein Domizil von der Turnerstraße 1 (im Gastrecht der ETH) in

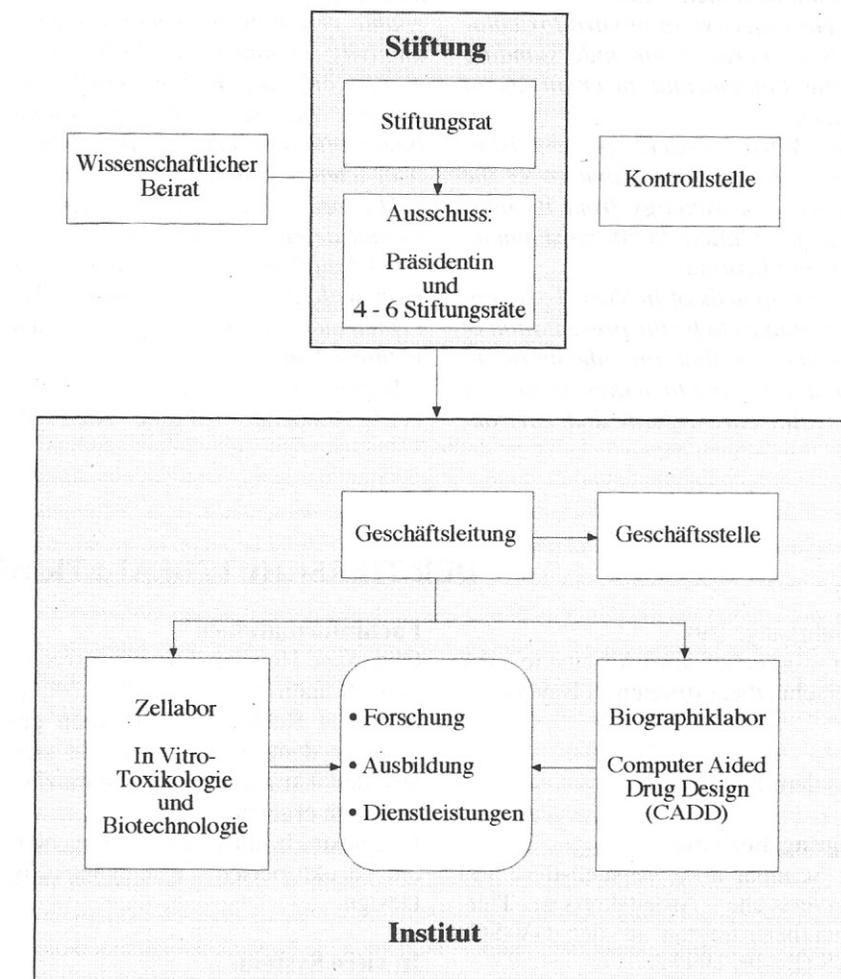


Abbildung 1: Strukturorganigramm und Aufgaben von Stiftung und Institut SIAT (Schweizerisches Institut für Alternativen zu Tierversuchen). Die beiden Arbeitsgruppen *In Vitro-Toxikologie* und *Computer-Aided Drug Design* werden von Dr. Ch. A. Reinhardt, resp. Dr. A. Vedani geleitet.

den privatwirtschaftlich geführten Teil des Technopark Zürich verlegt (Haus Newton, 3. OG.). Anfang November wurde ein größerer Startbeitrag vom *Fonds für gemeinnützige Zwecke* des Kantons Zürich gesprochen, der dringendste Investitionen für den Ausbau, einen Teil der Laborgeräte und für die laufende Miete des SIAT-IVT abdecken konnte. Die Anstellung von Mitarbeitern erfolgte, als das neue und erweiterte Labor praktisch eingerichtet war. Dr.

Catherine H. Schein-Braun brachte ihr eigenes Salär ein (Projekt 2.4.) und leitet die biotechnologischen und molekularbiologischen Arbeiten im SIAT-IVT. Hans Früh-Peyer begann seine Dissertation unter der Leitung von Prof. F. Würzler (Institut für Toxikologie ETH und Univ. Zürich) im Rahmen eines Projektes der Stiftung Forschung 3R, Bern (Projekt 2.2). Roman Keller verbringt ein Praxissemester (Abt. Umweltwissenschaften ETH Zü-

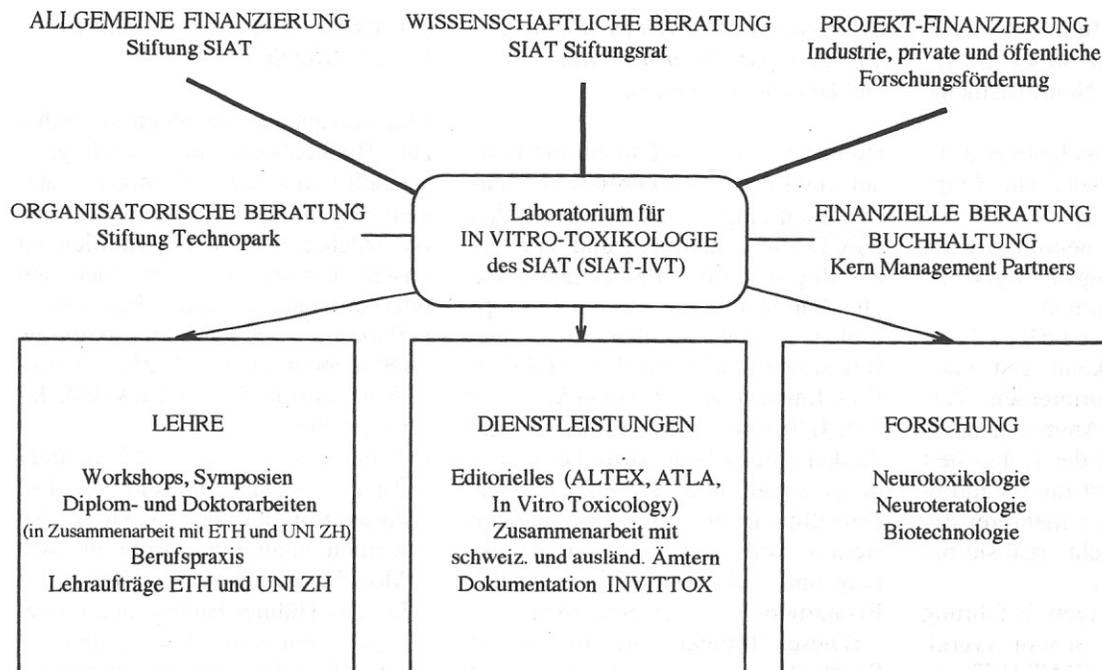


Abbildung 2: Strukturorganigramm und Aufgaben des Laboratoriums für In Vitro-Toxikologie des SIAT (SIAT-IVT) im Bereich Forschung, Lehre und Dienstleistungen. Mitarbeiter (Stand Ende Februar 1994): Dr. Christoph A. Reinhardt (Leiter), Dr. Catherine H. Schein-Braun (Leiterin Biotechnologie), Hans Frühpeyer (Doktorand), Roman Keller (Praxisstudent), sowie Nadia Beccari und Marion Lautner als technische Mitarbeiterinnen.

rich) als Betriebsassistent im SIAT-IVT (Projekt 3.2). Als technische Mitarbeiterinnen haben seit Dezember 93 Marion Lautner und seit Februar 94 Nadia Beccari ihre Arbeit aufgenommen (Projekt 2.1.).

## 2. Forschungsbericht

Forschungsziele des Laboratoriums für In Vitro-Toxikologie sind Entwicklung und Validierung von zellulären *in vitro* Systemen als Alternativen zu Tierversuchen in der toxikologischen Forschung und Anwendung. Es werden Grundlagen erarbeitet, um mit Hirn- und Retinazellsystemen sowie in Kombination mit anderen *in vitro* Tests eine Prüfung von Chemikalien und Arzneimitteln auf potentielle neurotoxikologische und teratogene Wirkung zu ermöglichen.

### 2.1. Das CHEN-Zellsystem (Chick Embryo Neural cell system)

Das von uns in den letzten Jahren entwickelte CHEN-Zellsystem (Chick Embryo Neural cell system) zur Erkennung potentieller neurotoxischer und teratogener Schädigungen basiert auf 7 Tage alten, embryonalen Hirn- und Retinazellen

aus dem Hühnerei (Reinhardt 1993 a, Reinhardt 1994 b). Dieser robuste *in vitro* Test weist nur wenige, aber essentielle Marker oder Endpunkte auf, die in einem ausgewogenen und nicht überempfindlichen System eingebettet sind.

Monolayer-Kulturen dienen als Vororientierung zur Bestimmung der wirksamen Konzentrationen der Testsubstanzen (IC-50). Reagregat-Kulturen (in bewegter Suspension) zeigen dank ihrer weitgehenden Ähnlichkeit zum normalen Gewebe an, wieweit hirnschädigende oder entwicklungsschädigende Effekte der Testsubstanzen zu erwarten sind. Nervenzellen, Astrozyten und Sehzellen (im Falle der Retina) werden während (0–14 Tage *in vitro*) oder nach der aktiven Differenzierungsphase (14 bis über 50 Tage *in vitro*) geprüft. Morphologische, zytotoxische (Vitalität, Proteingehalt) und spezielle Differenzierungsproteine werden immunozytochemisch und biochemisch untersucht (Neurofilament-Protein NF-68kD, Glia-fibrilläres saures Protein GFAP, Glutaminsynthetase) (Reinhardt 1993 a).

(Dieses Projekt wird durch die Karl-Mayer-Stiftung, Vaduz, und einen Überbrückungsbeitrag der

Roche Research Foundation, Basel, unterstützt.)

### 2.1.1. Weiterentwicklung des CHEN-Tests

Molekularbiologische Methoden werden nun zur rascheren und genaueren Messung der zellverändernden und schädigenden Effekte eingesetzt (mRNA-Proben für Zellstressproteine, Zytokine und die oben erwähnten Differenzierungsproteine). Damit soll das CHEN-Zellsystem einerseits empfindlicher für die kritischen neurotoxischen und entwicklungsbiologischen Vorgänge werden. Andererseits kann das System mit einer Serie dieser Messpunkte automatisiert und damit leichter für das Screening größerer Substanzgruppen in der Praxis eingesetzt werden. Folgende Fragen werden verfolgt:

- Welche Schlüsselproteine oder Marker sind am geeignetsten zur Messung von neurotoxischem, bzw. teratogenem Potential? Die Charakterisierung der zellulären Veränderungen geschieht auf der Ebene der Transkription der Messenger-RNA (mRNA) von Schlüsselproteinen wie Zytokine (G-CSF, GM-CSF, Interleukin-1-alpha,

TNF-alpha, Interferone), Zellstressproteine (*heat shock proteins*), GFAP und Neurofilament-Proteine.

- Wo liegen die Schwellenwerte für die einzelnen Marker? Die Empfindlichkeit des CHEN-Tests ist für die kritischen neurotoxischen und entwicklungsbiologischen Vorgänge zu bestimmen.
- Wie relevant ist der CHEN-Test? Die Validierung kann erst nach Abschluß der laborinternen Vergleichsprüfung in Angriff genommen werden. Dank der Robustheit des CHEN-Tests ist eine Validierung unter Einbezug mehrerer externer Labors leicht realisierbar (Reinhardt 1993 b).

Dank der langjährigen Erfahrung von Dr. Catherine Schein (vergl. Projekt 2.4.) können SIAT-IVT nun molekularbiologische Analysetechniken zur Quantifizierung von Messenger-RNA von Leitenzymen und Wirkstoffen, Sekretion von Markerproteinen (u.a. „*northern blots*“ und „*dot blots*“) aufgebaut werden.

Kontaktpersonen: Ch.A. Reinhardt, C.H. Schein

## 2.2. Ein *in vitro*-Modell für die Blut-Hirnschranke

Das Schädigungspotential einer Substanz im Gehirn kann zwar direkt durch die oben beschriebenen Hirngewebe-spezifische Schädigung abgeschätzt werden. Ob eine Substanz aus dem Blutstrom aber neurotoxisch ist, kann *in vitro* nur in Kombination mit einem Blut-Hirnschranke-Modell vorausgesagt werden. Deshalb haben wir begonnen, Modelle aus der neurobiologischen Grundlagenforschung im Hinblick auf eine routinemässige Anwendung hin zu optimieren. Erste Resultate zu diesem Projekt werden in einem nächsten Newsletter dargestellt.

(Dieses Projekt wird von der Stiftung Forschung 3R, Bern, unterstützt.)

Kontaktpersonen: H. Früh-Peyer, Ch. A. Reinhardt

## 2.3. Ersatz von Tieren zur Prüfung auf verzögerte Neurotoxizität von Organophosphaten

Hühner werden seit langem für Tests auf verzögerte und chronische Neuropathien eingesetzt, so auch in den OECD-Richtlinien 418 und 419, die zur Registrierung aller Organophosphat-ähnlichen Chemikalien empfohlen werden. In den derzeitigen Revisionsvorschlägen dieser OECD-Richtlinien (*OECD Guidelines Nr 418/419*) sind noch keine Ersatzmethoden vorgesehen, obwohl es neuerdings sogar dafür einsetzbare Nervenzelllinien gibt. In einem späteren Beitrag soll über die Testentwicklung und Validierung eines *in vitro* Ersatzmodells berichtet werden.

(Dieses Projekt wird mit einem Startbeitrag von der Ligue suisse contre la vivisection, Genf, unterstützt.)

Kontaktperson: Ch.A. Reinhardt

## 2.4. Interaktion zwischen Ribonukleasen und Zytokinen (Interferonen) bei der Wachstumskontrolle von menschlichen Zellen

Zytokine können den Abbau von Messenger-RNA (mRNA) durch Ribonukleasen (RNase) kontrollieren und beeinflussen dadurch Zellwachstum und Metabolismus. Rekombiniertes Interferon-gamma bindet an RNA und verändert die RNase-Aktivität. Die antivirale Wirkung des menschlichen INF-gamma ist proportional zur Erhöhung der Aktivität von Rindersamen-RNase. Die Beziehung zwischen diesen *in vitro* Versuchen und der physiologischen Funktion des INF-gamma wird jetzt untersucht. Die in dieser Studie verwendeten gentechnologischen Methoden werden im Projekt 2.1.1. erläutert. (Schein et al., *FEBS Letters* 270, 229-32, 1990; Schein et al., *Biochem J.* 283, 137-44, 1992; Boix et al., 1994).

(Dieses Projekt wird von der Krebsliga Zürich unterstützt.)

Kontaktperson: C.H. Schein

## 2.5. Validierung von kombinierten *in vitro* Modellen

Eine Akzeptanz von neuen Modellen zur Risikoabschätzung, und ganz speziell von *in vitro* Methoden, setzt eine eingehende Validierung voraus. An solchen Validierungsstudien ist unsere Gruppe mit verschiedenen internationalen Projekten beteiligt:

- *Planung von Validierungsstudien* (Blaauboer et al., 1993; Amden-Workshop ERGATT/ECVAM, Januar 1994).
- *Experimentelle Studien*: Das unter 2.1.1. erwähnte Projekt ist Teil dieser Validierungsprojekte. Dabei werden nicht nur unsere *in vitro* Modelle mit Hirn- und Retinazellen aus Hühner-Embryonen einbezogen, sondern auch andere *in vitro* Systeme wie Stammzellkulturen, Reaggregat-Kulturen aus Rattenhirnzellen, Massenkulturen aus Extremitäten und Gehirn von Rattenembryonen sowie ganze Embryonen in Kultur evaluiert (in Zusammenarbeit mit mehreren Partnern in der EU).

Kontaktperson: Ch.A. Reinhardt

## 3. Projektmitarbeit

### 3.1. Mitarbeit bei der Erarbeitung eines Katalogs „Belastungsgrade von Tierversuchen“

Eine 24-seitige Informationsschrift zur Einteilung von Tierversuchen nach Schweregraden ist fertiggestellt und nach einer kurzen Vernehmlassungsphase bereits publiziert worden (*Information Tierschutz* 1.04, Bundesamt für Veterinärwesen, Bern, Februar 1994).

Unter Berücksichtigung verschiedenster Verfahren zur Klassierung der individuellen Belastung von Versuchstieren wurde anhand von konkreten Beispielen ein praktisch verwendbarer Katalog erstellt. Es wurde speziell darauf geachtet, daß die vier Belastungsgrade 0-3 von Geschstellern und Bewilligungsbehörden *prospektiv* beurteilt werden können. Ein *retrospektiv orientierter* 16-seitiger

ger Beurteilungsvorschlag wird ausgearbeitet. Diese nachträgliche Beurteilung wird schließlich die Grundlage für eine umfassende, seit langem aus Tierschutzkreisen geforderte statistische Auswertung und Publikation der einzelnen Tierbelastungen in der ganzen Schweiz sein.

(Unter der Leitung des Bundesamtes für Veterinärwesen, Bern, in Zusammenarbeit mit P. Autenriet, I. Bloch, L. Magnenat und W. Zeller)  
 Kontaktperson: Ch.A. Reinhardt

### 3.2. Erarbeitung eines Katalogs „Gentechnologische Methoden als Alternativen zu Tierversuchen“

Die Studie soll aufzeigen, inwieweit gentechnologische Methoden als Alternativen zur Reduzierung, Verfeinerung und zum Ersatz von Tierversuchen im Sinne der 3R (*refine, reduce, replace*) gelten dürfen. Dies soll eine Grundlage bilden, um bei der öffentlichen Förderung von Alternativmethoden in den wichtigsten Bereichen der biomedizinischen Forschung, Entwicklung und biotechnologischen Produktion Schwerpunkte zu setzen. Mit Hilfe eines Fragebogens soll eine Übersicht über solche Alternativmethoden erarbeitet werden. Die erste Fragebogenreihe hat einen guten Rücklauf gebracht. Die Auswertung wird in einem späteren Zeitpunkt hier dargestellt werden.

(Dieses Projekt ist ein vom Österreichischen Bundesministerium für Gesundheit Sport und Konsumentenschutz finanzierter Forschungsauftrag an den Arbeitskreis für die Förderung tierversuchsfreier Forschung, Kontakt H. Schöffl, Linz.)  
 Kontaktpersonen: Ch.A. Reinhardt, R. Keller

## 4. Lehre und Ausbildung

Vom SIAT-IVT wurden von Ch. A. Reinhardt folgende Vorlesungen und Praktika bestritten:

An der ETH Zürich: Menschen und Kulturtiere: Biologie und Bedürfnisse (zweistündige Vorlesung an der Abt. Umweltnaturwissen-

schaften, 5. Semester in der 5. Vertiefungsrichtung *Umwelthygiene*)

An der Universität Zürich (Veterinärmedizinische Fakultät, Prof. P. Thomann): Alternativmethoden für die tierärztliche Weiterbildung (WS, Blockkurs 3h)

## 5. Weitere Tätigkeiten von Ch. A. Reinhardt

### Wissenschaftliche Redaktion

- Berufung zum „European Editor“ der amerikanischen Fachzeitschrift *In Vitro Toxicology*. O. Flint (ed.) (Mary Ann Liebert Publ. New York)
- Editing aller Publikationen der im zweijährigen Turnus stattfindenden INVITOX Workshops
- ALTEX (Alternativen zu Tierexperimenten) (siehe Impressum)
- Mitglied des Editorial Board von ATLA (*Alternatives to Laboratory Animals*, Nottingham)
- Review von Manuskripten und Projekteingaben für *The Israel Science Foundation, Jerusalem, das Österreichische Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung, und den Arbeitskreis für die Förderung von tierversuchsfreier Forschung, Linz*

### Verschiedenes

- Organisation des INVITOX 94-Workshop (Kartause Ittingen, 20.–23. September 1994)
- Schweizer Vertreter von ERGATT (*European Research Group for Alternatives in Toxicity Testing*) seit der Gründung (1985)
- Mitglied der Tierversuchskommission des Schweizer Tierschutz STS
- Wissenschaftlicher Experte für das Tierrechts-Signet, Biel
- Mitgründung der Mitteleuropäischen Gesellschaft für Alternativen zu Tierversuchen, MEGAT: Gründungs- und Vorstandssitzungen (mit H. Spielmann, Berlin; H.A. Tritthart, Graz; H. Schöffl, Linz)
- Mitgründung der Deutschen Gesellschaft für *In Vitro-Pharmakotoxikologie* (27./28. Mai 1993 in Berlin)

## Publikationen

- Benford D, Blaauboer B & Reinhardt CA (eds.) (1993) Special issue on the seventh international workshop on in vitro toxicology. *Toxicology in Vitro* 7/4, 293–556
- Blaauboer BJ, Balls M, Bianchi V, Bolcsfoldi G, Guillouzo A, Moore GA, Odland L, Reinhardt CA, Spielmann H & Walum E (in press) ECITTS: An integrated approach to the application of in vitro test systems to the hazard assessment of chemicals. *Toxicology in Vitro*
- Boix E, Nogués MV, Schein CH, Benner, SA & Cuchillo CM (1994) Reverse transphosphorylation by ribonuclease A needs an intact p<sub>2</sub> binding site. Point mutations at Lys-7 and Arg-10 alter the catalytic properties of the enzyme. *J. Biol. Chem.* (in press)
- Reinhardt CA (1993 a) Neurodevelopmental toxicity in vitro: Primary cell culture models for screening and risk assessment. *Reproductive Toxicology* 7, 165–170
- Reinhardt CA (1993 b) The protocol of the CHEN cell system (Chick Embryo Neural cell system) to monitor neurotoxic and teratogenic drugs and chemicals. INVITOX data bank for in vitro methods in toxicology, Nottingham U.K.
- Reinhardt CA (ed.) (1994 a) Alternatives to animal testing. New ways in the biomedical sciences, trends and progress. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany
- Reinhardt CA (1994 b) The SIAT research, teaching and development program in the area of in vitro toxicology. Experimental research, screening and validation. In: Reinhardt CA (ed.) Alternatives to Animal Testing. 91–99, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany
- Schein CH (1993) Solubility and Secretability, Current Opinions in Biotechnology 4, 456–461
- Schöffl H, Spielmann H, Gruber F-P, Koidl B & Reinhardt CA (Hrsg.) (1993) Alternativen zu Tierversuchen in Ausbildung, Qualitätskontrolle und Herz-Kreislauf-Forschung. Springer Verlag, Wien

## Kontaktadresse

SIAT-IVT  
 Dr. Christoph A. Reinhardt  
 Technopark Zürich  
 Pfingstweidstrasse 30  
 CH-8005 Zürich

Tel. +41-1-445 15 30  
 FAX: +41-1-445 15 35

## Tagungsberichte

### World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences

(Baltimore, USA, 14.–19. November 1993)

#### 2. Teil

Von den gegen 700 Tagungsteilnehmern im exklusiven Stouffer Hotel „downtown Baltimore“ waren kaum jemals alle zusammen, zuviel Paralleles wurde angeboten, Pläne und andere Geschäfte wurden geschmiedet, in spontanen oder geplanten Gruppen wurden überall Diskussionen geführt und neue Kontakte geknüpft – alle Voraussetzungen waren gegeben, die neben einem anspruchsvollen wissenschaftlichen Programm ein gutes Meeting ausmachen. Die folgenden Eindrücke sind keinesfalls als vollständiger Bericht des reichhaltigen Meetings zu verstehen, zu unübersichtlich war das Angebot, um nur schon das Wichtigste mitzubekommen.

#### *Eindrücke aus dem Bereich in vitro Technologie*

Bereits nach dem ersten Übersichtsreferat von **Andrew Rowan** (Tufts University, Boston USA) begannen mit **John Ashby** (Zeneca, Macclesfield U.K.) die ersten Highlights aus der *in vitro* Technologie. Er stellte verschiedene, z.T. käufliche gentechnologisch optimierte Zellsysteme dar, die sich bereits in einer Validierungsstudie für die Abschätzung des krebserregenden Potentials mit über 300 Karzinogenen befinden (z.B. „Mutamouse“ mit dem lac Z-Gen und „Big Blue“ mit lac L). Er warnte gleichzeitig vor einem „oversell“, der sich später sehr rächen könnte. Als Beispiel nannte er Bruce Ames, der heute neben seinem Ames-Test auch transgene Tiere zur Abschätzung von irreversiblen Wachstumsveränderungen bei der Krebsinduktion braucht. Anschließend ernüchterte **Raymond Ten-**

**nant** (NIEHS, Research Triangle Park, USA) das Publikum mit der Bemerkung, daß Nager ja Alternativen zum Mensch seien, d.h. zur belegt-ungenügenden Möglichkeit, menschliche Daten zur Risikoabschätzung zu verwenden. Er plädierte für mehr Mechanismen und Grundlagenarbeit mittels Analytik, bevor Ersatzmethoden propagiert werden sollten. „Targets for Toxicity“ hieß eine etwas heterogene Session, bei der **Spencer Farr** (Xenometrix Inc., Boulder, USA) seine bereits vermarktete Batterie von *in vitro* Tests vorstellte, die z.T. auf genmanipulierten Zellen beruht. Neben der hohen Empfindlichkeit der Zellsysteme sind die praktische Darstellung im PC und die übersichtliche Auswertung kombinierter Testresultate große Stärken seines Angebots. **Gret Schoeters** und Mitarbeiter (Dept. Environment VITO, Mol, Belgien) verwendeten hämopoetische Stammzellen aus dem Knochenmark, um die potentielle Strahlenbelastung durch Radionuklide (Rn-222 und Po-210) festzustellen. Die erstaunlich weitgehende *in vitro* Differenzierung dieser kultivierten früh-embryonalen Zellhaufen zu Granulozyten/Makrophagen, bzw. zu knochenbildenden Osteoblasten wurde dabei als Maß genommen.

#### *Draize-Test für Augenreizung*

Ein Workshop über Alternativen zum Draize-Test war besonders wichtig, da einerseits vom vorgängigen, erfolgreichen IRAG-Workshop (siehe Tagungsbericht ALTEX 1/94) ausgegangen werden konnte, andererseits die deutsche Validierungsstudie des ZEBET von den anwesenden OECD-Vertretern sowie vom europäischen Zentrum ECVAM weitgehend berücksichtigt wurde. Das heißt, für die Klassierung stark

augenreizender Industriechemikalien sowie wohl auch zur Verträglichkeitsprüfung von Kosmetika werden wohl bald nur noch der HET-CAM-Test und verschiedene *in vitro* Verfahren vertretbar sein. Vorsicht ist jedoch nach **Richard Hill** (EPA, Washington, USA) geboten, wenn gewisse Tests (wie *Eytex*) ohne große Validierung von einer Behörde (*Department of Transportation*) als verlässlich für die Klassierung von korrosiven Chemikalien akzeptiert wird.

#### *Phototox*

Auch bei Wissenschaftlern aus Japan und den USA fand die seit zwei Jahren von ZEBET koordinierte europäische Validierungsstudie großen Anklang, da sie ja zu überraschend positiven Ergebnissen mit dem einfachen 3T3-Zelltest geführt hat (siehe Spielmann et al. ALTEX 1/94).

#### *Datenbanken*

Ein abendlicher Workshop über Datenbanken für Alternativmethoden zeigte auf, daß etablierte wissenschaftliche Literaturdatenbanken wie MEDLINE und TOXLINE ihre Schlagworte ergänzen müßten, um eine umfassende Suche nach nur schon den wichtigsten 3R-Methoden auf einfache Weise zu ermöglichen. (Ich möchte alle beteiligten Wissenschaftler hier aufrufen, die entsprechenden Schlagworte für ihre eigenen Publikationen bereits vorzusehen!) **Horst Spielmann** machte auch klar, daß im Gegensatz zu allen andern Datenbanken nur ZEBET die Verpflichtung zur gutachterlichen Stellungnahme im Rahmen des Vollzuges des Tierschutzgesetzes sowie bei der Vergabe von Forschungsmitteln für Alternativmethoden hat – ein empfehlenswertes Beispiel einer praktisch durchführbaren Beurteilung des sonst oft so diffus bleibenden Nachweises einer „Unerläßlichkeit von Tierversuchen“ (die z.B. auch in der Schweiz gesetzlich gefordert wird). Datenbanken mit *in vivo* oder *in vitro* Daten haben dage-

gen einen schweren Stand, wohl weil die meisten aus der Industrie stammen und nicht zugänglich sind. Dies ist umso mehr ein Mißstand, als auch die Behörden Jahre zurückliegende Daten nicht freigeben, obwohl sie dort eingesehen und evaluiert wurden.

In der Session *Neurobiologie* stellte **Beat Gähwiler** (Univ. Zürich) sein Hirnschnittmodell vor, mit dem er Schwermetalle wie Wismuth und antikonvulsiv wirkende Arzneimittel (Anti-Epileptika) auf neurotoxikologische Wirkung untersuchen kann. Neben den verschiedenen Rezeptoren-Regulationsmechanismen war v.a. das Erholungspotential der geschädigten Nervenzellen nach wenigen Tagen *in vitro* bemerkenswert. **Jean Harry** (NIEHS, Research Triangle Park, USA) verwendete Rattenhirngewebe-Explantate nach Exposition mit verschiedenen Neurotoxinen, um die Variabilität im axonalen Transport und Nervenzell-Metabolismus im Hinblick auf Neuropathien zu untersuchen.

*Poster Sessions* gab es jeden Tag gleich zwei hintereinander, wobei man infolge vier weiterer Parallelanlässe die je knapp drei Stunden leicht verpaßte. Die sonst tadellose Organisation hätte hier mehr Raum für eine längere Ausstellung zur Verfügung stellen müssen. Hier einige Beispiele aus der *in vitro* Technologie: **Adel-**

**heid Schneider** (Fraunhofer Institut, Stuttgart) und Mitarbeiter entwickelten eine raffiniert einfache photometrische Methode, um die optische Durchlässigkeit von verschiedenen Corneazellen (organotypisch rekonstituierte Endothel-, Epithel- und Stromazellen) als Maß für eine schädigende Behandlung mit Irritantien oder andern, die Gewebe-Rekonstitution störenden Agentien zu nehmen. **Keese und Giaever** (Appl. Biophysics, Troy N.Y., USA) entwickelten Sensoren („*Cell-substrate impedance sensing gold electrodes*“), die direkt in der Kulturschale – also praktisch „zellulär-online“ – das Anhaftverhalten, Wachstum und Zellbewegungen verfolgen können. Mittels PC und speziellem Objektträger erfolgt die Auswertung der zellulären Reaktionen nach Sekunden, Minuten, Stunden oder Tagen, je nach Wunsch. Gleich zwei Posters zeigten „*Breakthroughs*“ in der Leberzell-Gefrier Aufbewahrung, einer Domäne, die auch für die Transplantationsmedizin von Interesse ist. **Zaleski und Kauffman** (Rutgers University, N.J., USA) stabilisierten Ratten-Leberzellen vorgängig zum Gefrierprozedere in 15 mM Glukose, die quasi zu einer hohen zellulären Energieladung (ATP/ADP-Ratio) führte, um das Gefrieren, Aufbewahren und Auftauen besser zu überstehen. Die bekanntermassen weniger

empfindlichen menschlichen Leberzellen müssen mit dieser Methode jedoch noch geprüft werden. **Fisher und Mitarbeiter** (Univ. Arizona Tucson, USA) verwendeten Frischgewebeschnitte von menschlicher Leber und Niere, die nach dem Auftauen noch eine zelluläre Vitalität von 65–90% zeigten.

Eine der zahlreichen „*Point/Counterpoint*“-Diskussionsrunden wurde von **Björn Eckwall** (Uppsala Univ., Sweden) und **Oliver Flint** (Bristol Byers, Syracuse, USA) bestritten: Allgemeine Zytotoxizität *versus* spezifische Zielzelltoxizität. Obwohl es bedeutend schwieriger ist, letztere *in vitro* nachzuvollziehen oder gar vorauszusagen, wurde deutlich, daß die methodischen Möglichkeiten und die wissenschaftliche Entwicklung längst über die einfachen Zytotoxizitätstests zur Voraussage von komplexen Schädwirkungen im Körper hinausgewachsen sind.

Am Donnerstag Mittag wurde **Coenraad Hendrikson** der *Russell & Burch Award* für seine bahnbrechenden Arbeiten auf dem Gebiet der *in vitro* Methoden für die Qualitätskontrolle von Impfstoffen verliehen. Dabei trat als große Überraschung der eine „Vater der 3R“, Professor **William Russell** höchst persönlich mit einer originellen und witzigen Einlage auf.

car

### 3. Österreichischer internationaler Kongreß über Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen in der biomedizinischen Forschung A - Linz, 20.–22. Februar 1994

Schön, daß es die Tagungen in Linz gibt! Es sind tatsächlich nicht nur die wissenschaftlichen Ereignisse, die diese Tagungsreihe im Beliebtheitsgrad so steigen läßt. Es ist vielleicht wirklich die Mischung aus Wissenschaft und Umfeld, der „neutrale“ Platz, an dem zur Abwechslung mal nicht scharfzüngige Debatten über die Novellierung des deutschen Tier-

schutzgesetzes geführt werden müssen (so wichtig die an anderer Stelle auch sind). Es sind auch die Einladungen der Stadt und des Landes Oberösterreich, die eine prächtige Gelegenheit zum Erfahrungs- und Gedankenaustausch mit Kolleginnen und Kollegen bieten. Es gibt kaum Kritik an der Organisation, eher ein bißchen Bedauern, daß man nicht

alle Parallelveranstaltungen besuchen kann. Größer sollte die Tagung allerdings nicht mehr werden. Das rechte Maß hat sich eingestellt. Etwa 250 Gäste aus dem überwiegend deutschsprachigen Raum, aber auch aus der Tschechei, der Slowakei, aus Schweden und den Niederlanden unterzogen sich drei Tage einem dicht gepackten Programm von 13 Sitzungen und 54 Vorträgen, einer reichhaltigen Postersession und einer kompetenten Industrieausstellung.

Im Folgenden wird in verschiedenen, namentlich gezeichneten Berichten versucht, der Linzer Tagung gerecht zu werden. Die einzelnen



Autoren hatten dabei freie Hand in der Gewichtung ihrer Themen.

#### Gastvorträge

Die Tagung wurde nach den Begrüßungsreden mit drei Gastvorträgen eingeleitet. **Helmut A. Tritthart** (Graz) berichtete von *in vitro* Modellen in der Krebsforschung. Er wies schlüssig auf deren Überlegenheit hin. Gerade die metastatische Kaskade im Tiermodell zu verfolgen wäre kaum möglich. **Gerhard Scinicz** (Bregenz), Felix-Wankel-Preisträger 1993 (ALTEX gratuliert), stellte sein pulsierendes Organ-Perfusionsmodell vor. Wir können uns an dieser Stelle kurz fassen, pünktlich zur Tagung erschien ja das ALTEX 1/94 mit Sciniczs Artikel zu diesem Thema. Zuletzt gelang es **Manfred Liebsch** (Berlin), das bekannte Spannungsfeld zwischen Biowissenschaftlern und Biometrikern doch ein wenig abzubauen. Sein Beispiel, wie man bei der Validierung der Ersatzmethoden zum Draizetest neue Wege gehen mußte, um auch rechnerisch zum Ziel zu kommen, hat auch international große Beachtung gefunden.

fpg

#### Gentechnisch veränderte Zellen

Schon bei der letzten Linzer Tagung wurde man durch den Vortrag von **Ulrike Fuhrmann** (Berlin), die diesmal einen Teil dieser Session leitete, auf die ausgezeichneten Möglichkeiten aufmerksam, die mit gentechnisch veränderten Zellkulturen zu erzielen sind (s. ALTEX 1/94: Forschungspreis für U. Fuhrmann). **Joaachim Döhmer** (München) führte in das Thema ein. Beachtenswert ist vor allem seine Aussage, daß es letztlich nicht die große Rolle spiele, woher, also aus welchem Spendertier eine Zelllinie komme, sondern ausschließlich darauf, welche Eigenschaften sie habe. Die etwas in Mode gekommene Verwendung von Human-Zelllinien sei nur vordergründig ein besseres Modell für Abläufe auch

im menschlichen Organismus. Eine Aussage, die natürlich Konsequenzen haben muß, denken wir an die Infektionsgefahren, die bei der Verwendung humaner Zellen im Raume stehen. Der Vortrag enthielt erwartungsgemäß noch „alternative“ Überlegungen zur staatlichen Forschungsförderung (siehe auch weiter unten). **Rainer Metzger** (München) und **Gerhard Nölken** (Frankfurt) präsentierten eine sehr elegante Methode, die physiologischen Zustände von Zellen in Kultur besser verfolgen zu können. Sie kultivieren ihre Zellen praktisch auf einer pH-Metermembran und gewinnen damit Daten, die sehr anschaulich auf das Befinden der Zellen schließen lassen. **Rolf Knauth** (Berlin) zeigte auf, wie mit gentechnisch veränderten Zellen durch ein sehr viel effektiveres Screening sehr viele sonst fällig gewordene Tierversuche gar nicht mehr durchgeführt werden müssen.

**Hans R. Glatt** (Mainz) belegte ebenfalls, daß sich die Konkurrenzfähigkeit von *in vitro* Methoden durch die Gentechnik erheblich verbessert habe. **Mathieu H. M. Noteborn** (Leiden) berichtete von einem Fortschritt in der Impfstoffentwicklung, der es erlaubt, Veterinärimpfstoffe, die zum Teil ja noch pathogen sein können (schlechte Inaktivierung, Rückmutation), durch die Verwendung von Subunit vaccines zu entschärfen. Die nicht immunogenen Virusteile werden dabei u.a. in Insektenzellen vermehrt. Zum „Molekül des Jahres 1992“ erklärte Döhmer, der einen Beitrag in Abwesenheit des Autors **Josef Stadler** (München) vortrug, das Stickoxid NO. Er wies nach, daß in den Zellkulturen dem Partialdruck dieses Gases bisher zuwenig Aufmerksamkeit geschenkt wurde. **Ernst Petzinger** (Gießen) gelang es, bisher nicht zu immortalisierende Hepatozyten durch die Fusion mit Hepatomzellen in eine permanente Zelllinie zu überführen. Hepatozytoma wird diese Linie genannt, sie weist Eigenschaften auf, von denen wir noch öfters hören werden.

fpg

#### *In vitro* Phototoxizitätstestung

Diese Veranstaltungsreihe soll hier nur kurz gestreift werden. **Wolfgang Pape** (Hamburg) und **Horst Spielmann** (Berlin) stellten die Validierungsbemühungen vor, die bereits im ALTEX 1/94 ausführlich beschrieben wurden.

#### Qualitätskontrolle I – Arzneimittel

Neue Wege der Arzneimittelprüfung – Aus der Retorte bis in die Apotheke mit weniger Tierversuchen.

Rund 10.000 Substanzen werden heute auf ihre Eignung in der Pharmaforschung geprüft, um eine Wirksubstanz auf den Markt zu bringen. Die meisten Substanzen fallen sehr rasch durch das Prüfraster – sie haben einfach nicht den gesuchten Effekt. Doch auch pharmakologisch hoffnungsvolle Wirkstoffe haben noch einen weiten Weg bis zum Patienten vor sich. Zunächst einmal müssen toxische Nebenwirkungen der Substanz ausgeschlossen werden, um eine Prüfung am Menschen vertretbar zu machen. Diese Prüfung erstreckt sich natürlich nicht nur auf den Wirkstoff selbst, sondern schließt alle Verunreinigungen und Beimischungen des Pharmakons ein. Außerdem muß sichergestellt werden, daß die Qualität des Produktes nicht schwankt. All dies sind wichtige Voraussetzungen für die klinische Erprobung. Es sind jahrelange Prüfungen, die heute noch im wesentlichen auf Tierversuchen basieren.

Im Rahmen der Sitzung „Qualitätskontrolle von Arzneimitteln“ des Kongresses wurde beispielhaft gezeigt, daß Tierversuche in allen diesen Bereichen reduziert werden können.

Das beginnt bei der Substanzsuche. **Thomas Hartung** (Konstanz) erläuterte am Beispiel eines Modells für das septische Organversagen (s. ALTEX Nr. 18), wie mit geeigneten *in vitro* Modellen eine Vorauswahl von hoffnungsvollen Wirkstoffen getroffen werden kann. Dabei stellt sich für die *in vitro* Methode letztlich die selbe Grundfrage wie für

den Tierversuch: Ist das Modell klinisch relevant? Die Beantwortung dieser Frage kann für jede neue Methode nur in Stufen erfolgen. Ausgangspunkt sind zunächst die Erfahrungen vom Patienten und aus den bereits etablierten Tierversuchsmodellen. Daraus leitet sich eine Vorstellung zur Entstehung der Krankheit ab (Pathogenese). Ein *in vitro* Modell dazu muß in seinem Aufbau zunächst eine offensichtliche Ähnlichkeit zu diesen pathophysiologischen Vorstellungen zeigen, d.h. sie nachahmen. Als nächstes erfolgt der erste Schritt der Validierung. Die Mechanismen der Krankheitsentstehung im Tierversuch werden mit den Mechanismen, die im *in vitro* Modell wirksam werden, verglichen: Sind die selben Reaktionen und Gegenregulationen eingeschaltet? Am Grad dieser Übereinstimmung mißt sich die Qualität der Ersatzmethode. Dabei tauchen einige grundsätzliche Probleme auf.

- Für Tierversuche gibt es oft viele gebräuchliche Varianten: welches Tier, welche Dosierungen und Gaben des (schädigenden) Agens, welcher experimentelle Zeitplan und Endpunkt? Deshalb ist es oft gar nicht so einfach, den Tierversuch exakt zu benennen, an dem die Ersatzmethode gemessen werden soll.
- Das verfügbare Datenmaterial aus Tierversuchen ist meist sehr beschränkt, was die Quantität und was eine einheitliche Qualität betrifft.
- Sehr viel Charakterisierung der pharmakologischen Prüfsysteme erfolgt über den Vergleich der Wirkung von Modellsubstanzen. Üblich ist jedoch nur die Veröffentlichung von schützenden Effekten, die Substanz hätte ja in einer anderen Dosierung oder bei einer andere Gabe durchaus schützen können. Der Vergleich auf der Basis von schützenden Wirkstoffen verlangt aber auch gerade den Vergleich mit im Tierversuch unwirksamen Substanzen.

Es ist müßig, zu betonen, daß ein *in vitro* Verfahren stets nur einen

Teil des Tierversuches widerspiegelt. Dieser Nachteil wird jedoch oft durch eine klarere Charakterisierung des Systems, seiner Reaktionen und deren Reproduzierbarkeit ausgeglichen. Gerade Zellkultursysteme lassen sich schließlich in hohem Maße standardisieren und charakterisieren; die Einfachheit ihrer Handhabung erlaubt die wiederholte Durchführung und eine angemessene statistische Aufbereitung.

Letzlich bleibt der Bewährungstest jeder Ersatzmethode jedoch der Vergleich mit der Wirkstoffsuche im Tierversuch. Aus jahrzehntelanger Praxis sind heute sowohl Substanzen als auch Tierversuchsergebnisse solcher Prüfungen verfügbar, die in Kooperation mit pharmazeutischen Firmen zur Validierung von Ersatzmethoden verwendet werden können. Die entscheidende Frage, ob eine pharmakologische Screeningmethode auch tatsächlich hilft, für die Klinik bedeutsame Substanzen aufzuspüren, wird leider erst der historische Rückblick beantworten.

Bevor hoffnungsvolle Substanzen einer klinischen Prüfung unterzogen werden können, müssen größere Gefährdungen der Freiwilligen und der Patienten ausgeschlossen werden. Hier ist die Toxikologie gefordert. **Walter Gfeller** (Basel) stellte vor, wie auch dabei eine erhebliche Reduktion der Versuchstierzahlen erfolgen kann. Oberstes Ziel ist die „strukturabhängige Prüfung“, d.h. nicht jede Substanz durchläuft einen Kanon der immer gleichen Tierversuche, sondern aus der Erfahrung mit verwandten Strukturen werden die zentralen Prüfungen ausgewählt und zuerst durchgeführt. Gerade um Erfahrungen mit verwandten Verbindungen heranzuziehen, bieten sich Computer-Methoden an. Zelluläre Toxizitätstests können orientierende Auskunft über das toxische Potential der Testsubstanzen liefern. Erst dann sollte der Tierversuch mit wenigen Tieren in aufsteigender Dosierung beginnen. Wenn statt der Toxizität der „first side effect level“, d.h. die Dosierung, bei der erste Nebenwirkungen auftreten, herangezogen

wird, kann eine klinisch relevantere Information ermittelt und den Tieren viel Leid erspart werden. Zusammenfassend ist die Beurteilung der akuten Toxizität heute mit einer minimalen Tierzahl durchführbar, wenn die Toxikologie nicht „nach dem Kochbuch“ durchgeführt wird.

Das Problem besteht weiterhin im Bereich der subchronischen Toxizität. Langzeitwirkungen niedriger Dosierungen können heute noch kaum mit *in vitro* Verfahren erfaßt werden. Ausnahmen stellen hier die Kanzerogenität und die Teratogenität dar, wo viele hoffnungsvolle Ansätze bestehen.

Ein zentrales Hindernis für die Einführung von Ersatzmethoden zum Tierversuch besteht heute darin, daß sich die im allgemeinen weltweit orientierten Pharmaunternehmen stets an die Maßstäbe des strengsten Gesetzgebers (oft Japan oder USA) halten müssen, um die entsprechenden Zulassungshürden zu nehmen. Deshalb auch von hier die Forderung nach internationaler Harmonisierung der Prüfvorschriften. Denn prinzipiell sollte dem Tierschutz als dritte Säule neben wissenschaftlicher Qualität und ordentlicher Durchführung („good laboratory praxis“) nichts im Wege stehen.

**Helga Möller** (Frankfurt) zeigte, daß sich die Prüfungsanforderungen nicht nur an die Wirksubstanz, sondern natürlich auch an die Beimengungen richten müssen. Dies führt zu einer starken Ausweitung des Testbedarfs. Zu Verunreinigungen zählen Rückstände aus Synthese oder Abbau des Pharmakons, anorganische Beimengungen, Lösungsmittelrückstände, mikrobiologische Verunreinigungen, etc. Zentral für die Begrenzung der notwendigen Testungen ist die Qualität der betriebenen Analytik. Qualifizierte Verunreinigungen, d.h. identifizierte und quantifizierte Beimengungen, können im allgemeinen leichter beurteilt werden. Diese Verunreinigungen sollten am besten gleich zusammen mit der Wirksubstanz auf Unbedenklichkeit getestet werden. Die nachträgliche Prüfung, wenn die Sub-



stanz in der Entwicklung schon weit vorangetragen wurde, erhöht den Aufwand und damit den Bedarf an Tieren erheblich. Durch zwei Festlegungen soll der Prüfbedarf auch auf internationaler Ebene begrenzt werden (International Conference on Harmonization):

- identifiziert soll nur das werden müssen, was mehr als 0.1% des Wirkstoffes ausmacht; zugelassen sollen alle Verunreinigungen sein, von denen pro Tag weniger als 500 µg aufgenommen werden
- die geforderte Testung soll zunächst auf ein Minimalprogramm beschränkt bleiben (akute Toxizität an einer Spezies i.a. Ratte, Genotoxizität *in vitro* z.B. durch Ames-Test und Mikronukleus-Test sowie Reproduktionstoxizität an einer Spezies vorzugsweise der Ratte).

Durch diese Festlegungen sollte sich auch in diesem Bereich bald eine erhebliche Reduktion von Tierversuchen erreichen lassen.

Daß es nicht reicht, ein Arzneimittel einmal in eine Form gebracht zu haben, die den Maßstäben einer Sicherheitsprüfung standhält, sondern daß diese Qualität immer wieder zu belegen ist, zeigte **Rolf Bass** (Berlin). Diese ständigen Qualitätskontrollen können nur reduziert und überflüssig gemacht werden, wenn eine „standardisierte Qualität“ gefertigt wird. Gerade Naturstoffe stellen hier ein Problem dar, da diese wenig standardisierten Substanzgemische oft sogar eine chargenweise Überprüfung erfordern. So führt der verbreitete Patientenwunsch nach Naturstoffen häufig zu einem erheblichen Tierversuchsaufwand zur Prüfung dieser Arzneimittel.

Trotzdem ist im Verlauf der Nutzung eines Arzneimittels eine Reduktion der Qualitätskontrollen grundsätzlich möglich. Wenn erfahrungsgemäß befriedigende Qualität hergestellt wird, können die Testungen entsprechend seltener durchgeführt werden. Zu solchen Änderungen der Prüfroutine ist jeder Hersteller nach eigenem Ermessen und nach eigener Verantwortung berechtigt.

Wesentlich aufwendiger ist die Änderung von Prüfvorschriften im Deutschen Arzneibuch (DAB) generell: Hier müssen alle Hersteller der Abschaffung bzw. dem Ersatz einer Methode zustimmen. Voraussetzung für die Zulassung einer Ersatzmethode ist in den Augen des Gestzgebers natürlich ihre Validierung gegen den Tierversuch.

Neben chemisch definierten Reinstoffen haben vor allem auch biotechnologische (gentechnische) Produkte den Vorteil eines geringeren Prüfaufwandes im Tierversuch, da hier im allgemeinen die physikalisch/chemische Prüfung ausreicht.

In den vier Beiträgen wurde gezeigt, daß das Versuchstier nicht sekundär sein muß, auch wenn der Patient bei der Arzneimittelsicherheit primär bleibt.

har

#### *Qualitätskontrolle II – Humanimpfstoffe*

Bei der Prüfung von Humanimpfstoffen besteht ein erhebliches Potential zur Einsparung von Versuchstieren. **Michael Schwanig** (Langen) berichtete über eine Erhebung von Daten bei Impfstoffherstellern zur Prüfung auf anomale Toxizität. Eine erste Auswertung der Umfrage ergab, daß diese Prüfung möglicherweise unnötig ist.

Weiterhin wurde über Einsparungsmöglichkeiten bei Tierversuchen in der Qualitätskontrolle von Tuberkulinen berichtet.

Über Alternativen bei der Prüfung von bakteriellen Impfstoffen, besonders von Diphtherie-, Pertussis- und Tetanusvakzinen berichtete **Coenraad Hendriksen** (Bilthoven). Aus biometrischen Gründen werden hier in den Arzneibuchmonographien für Wirksamkeitsprüfungen hohe Tierzahlen gefordert. Es sollte überprüft werden, ob durch eine Modifikation der Testmethoden, unter Verzicht auf eine große statistische Genauigkeit, der Tierbedarf vermindert werden kann. **Hans Jörg Ronneberger** (Marburg) stellte Möglichkeiten von

Alternativen bei der Qualitätsprüfung von Virusimpfstoffen vor. Die Prüfung auf anomale Toxizität sollte entfallen. Bei der Wirksamkeitsprüfung von Tollwutimpfstoffen könnte – nach einem Ringversuch – die Untersuchung an der Maus durch eine tierfreie immunologische Methode ersetzt werden.

In allen Vorträgen wurde aber deutlich, daß der Ersatz von Tierversuchen in der Qualitätsprüfung von Humanimpfstoffen nicht zur Gefährdung der Impflinge führen darf. Der Verzicht auf derartige Prüfungen oder die Einführung von Alternativmethoden ist nur möglich, wenn die Sicherheit und Wirksamkeit dieser biologischen Präparate gewährleistet wird.

cus

#### *Qualitätskontrolle III – Veterinärimpfstoffe*

**Klaus Cußler** (Langen) hielt ein Übersichtsreferat zu den derzeit in den Monographien des Deutschen Arzneibuches vorgeschriebenen Tierversuchen und zeigte Alternativen im Sinne der 3 R's auf. Ein Verzicht auf Tierversuche zur Wirksamkeitsbestimmung ist nur in wenigen Fällen (z.B. bei antitoxischen Immunsereen) möglich. Bei zahlreichen Tierversuchen gibt es jedoch Möglichkeiten der Verbesserung beim Aufbau und bei der Durchführung der Versuche. Zahlreiche Infektionsversuche könnten nach dem derzeitigen Wissensstand durch weniger belastende serologische Testmethoden ersetzt werden. Hierzu ist aber die Durchführung aufwendiger Validierungsstudien erforderlich. In Zusammenarbeit mit den deutschen Impfstoffherstellern wird zur Zeit eine Übersicht zu Ersatz- und Verbesserungsmöglichkeiten bei Tierversuchen zur Impfstoffprüfung erstellt.

**Erika Borrmann** (Jena) stellte Untersuchungen über die Anwendbarkeit von Zellkultursystemen zum Nachweis der zelltoxischen Wirkung von Clostridientoxinen vor. Die zy-

totoxische Wirkung des Epsilon-toxins von *C. perfringens* ist auf MDCK-Zellen noch in sehr hohen Verdünnungsstufen nachweisbar, während andere Clostridientoxine die Zellkultur kaum verändern. Dieses *in vitro* System soll daher auf seine Eignung als Ersatzmethode für den Toxinneutralisationstest in der Maus geprüft werden.

**Frauke Roth** (Göttingen) berichtete über *in vitro* Untersuchungsmethoden zum Immunitätsstatus von Tieren gegenüber der Rauschbrandinfektion. Verschiedene Tierarten wurden mit Impfstoffen unterschiedlichen Antigengehaltes immunisiert und die Antikörperentwicklung gemessen. Der Vergleich von drei serologischen Methoden mit dem bislang vorgeschriebenen Infektionsversuch am Meerschweinchen zeigte eine deutliche Korrelation zwischen *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen auf.

ron

### Recht und Ethik

Es war sicher äußerst wertvoll, daß die Veranstalter den rechtlichen und ethischen Aspekten diesmal breiten Raum eingeräumt haben. Die vielfältigen Probleme kamen an einer eintägigen Sitzung unter Leitung des Juristen **Antoine F. Goetschel** (Zürich) zur Sprache. Das gesellschaftspolitische Spannungsfeld, worin heute die Förderung von Alternativmethoden steht, wurde dadurch sichtbar in den Mittelpunkt gerückt.

Mit drei einleitenden Referaten über die Tierschutzgesetzgebung in der Schweiz, Deutschland und Österreich wurde zunächst der gesetzliche Rahmen abgesteckt, der in den drei Ländern zwar recht unterschiedlich ausgestaltet worden ist, im wesentlichen aber auf dem gleichen Grundkonsens beruht. Die Gesetze legitimieren vorab den Status quo in Wissenschaft, Forschung, Produktion und Handel. Die Gesetzgeber waren sichtlich bemüht, diesen Aktivitäten keine ernsthaften Hindernisse in den Weg zu legen. Durch einzelne

Bestimmungen wurde versucht, auch tierschutzethischen Bedenken Rechnung zu tragen. Allerdings bleiben die betreffenden Formulierungen oft im Unbestimmten hängen und lassen somit einen weiten Interpretationsspielraum offen. In allen drei Ländern, beispielsweise, müssen Tierversuche auf das „unerläßliche Maß“ reduziert werden. Was das aber beinhaltet, wird nirgends definiert. „Die zugelassenen Versuchszwecke im schweizerischen Gesetz führen zu keiner Beschränkung“, kommentierte trocken die Juristin **Birgitta Rebsamen-Albisser**. Dasselbe gilt wohl auch für Deutschland und Österreich.

Immerhin wurden Einrichtungen geschaffen, von denen u.a. eine ethische Güterabwägung zwischen den Interessen des Tieres und denjenigen des Menschen vorgenommen werden kann. In Deutschland sind es die Ethikkommissionen nach § 15, in der Schweiz die kantonalen Tierversuchskommissionen und in Österreich die Ethikkommission für Tierversuche des Bundesministeriums für Wissenschaft und Forschung. In den Kommissionen aller drei Länder ist der Tierschutz per Gesetz mit Delegierten vertreten.

Ein Blick auf die bisherige Praxis in Deutschland zeigt, daß dieses noch relativ schwache Instrument des Vollzugs die Diskussion zumindest in Gang gebracht hat. **Franz P. Gruber**, Tierarzt und Mitglied der Ethikkommission des Regierungspräsidiums Freiburg i. Br. beleuchtete die Entwicklung seit Schaffung des neuen Tierschutzgesetzes 1987. In der Praxis haben sich bisher zwei Verfahrensweisen für die Begutachtung eines Gesuches herausgebildet: Die formelle Abstimmung einerseits, das abstimmungsfreie „Einwänderverfahren“ andererseits. Das letztere ist das interessantere, kann doch dabei jede(r) Beteiligte seine/ihre Einwände darlegen, wobei tierschutzrelevante Aspekte zur Sprache kommen. Die Kommission kann bei den Antragstellern zusätzliche Informationen einholen und Änderungen anregen. Eine Entscheidungsbefug-

nis aber haben die Ethikkommissionen nicht. Auch kein Beschwerderecht, wenn die Behörde anders als beantragt entscheidet. Es bleibt ihnen notfalls der Weg über den Petitionsausschuß der Regierung, um die Behörde umzustimmen.

In der Schweiz wurde bei der letzten Revision des Tierschutzgesetzes (1991) mit dem Behördenbeschwerderecht wenigstens eine Beschwerdeinstanz geschaffen. Einspracheberechtigt ist das Bundesamt für Veterinärwesen (BVet). Alle Bewilligungen durch kantonale Bewilligungsinstanzen (in der Regel sind dies die Kantonsveterinäre) müssen dem BVet zur Begutachtung vorgelegt werden. Ist es nicht einverstanden, kann es Beschwerde einlegen. Das war zwar bisher nur fünfmal der Fall; immerhin werden dadurch die Gerichte eingeschaltet, und es wird im schwierigen Bereich Tierversuche eine Rechtspraxis geschaffen, die den kantonalen Bewilligungsinstanzen Entscheidungen wiederum erleichtert. Wie **Michel Lehmann** vom BVet allerdings darlegte, ist das Begutachter-Prozedere sehr aufwendig, zeitraubend und psychisch belastend, müssen doch jährlich ca. 2000 Bewilligungen überprüft werden.

Weitergehende Beschwerderechte haben sich die Tierschutzorganisationen im Kanton Zürich erkämpft. 1991 setzten sie mit einer kantonalen Volksinitiative ein indirektes Verbandsbeschwerderecht durch. Drei Mitglieder der kantonalen Tierversuchskommission (in welcher genau drei Tierschutzdelegierte sitzen!) sind seither berechtigt, gegen einen Entscheid der kantonalen Bewilligungsinstanz gemeinsam Beschwerde zu erheben. Bis jetzt wurde allerdings noch nie davon Gebrauch gemacht. Die Kommission ist nach **Frau Margrith Leuthold** (Kommissionsmitglied) bemüht, Meinungsverschiedenheiten intern zu lösen. Da das schweizerische Gesetz, wie erwähnt, weiten Ermessensspielraum offen läßt, hätte eine Beschwerde auch nur bei groben Verstößen Aussicht auf Erfolg. Aus rein ethischen Gründen jedenfalls ist bis jetzt noch



nie ein Gesuch abgelehnt worden. Erschwerend kommt hinzu, daß alle Kommissionsmitglieder dem Amtsgeheimnis unterstehen. Sie können somit Informationen nicht nach außen tragen und sich auch nur unter erschwerten Bedingungen zusätzliche Informationen beschaffen.

Ein weiteres Kuriosum im Kanton Zürich, das weltweit Aufsehen erregt hat, ist das Amt eines Rechtsanwaltes für Tierschutz in Strafsachen. **Markus Raess**, der gegenwärtige Amtsinhaber, kann in Strafverfahren die Rechte des Geschädigten, also des Tieres, wahrnehmen. Bisherige Fälle betrafen die Heim- und Nutztierhaltung. Grundsätzlich gilt das Recht aber für alle Bereiche des Tierschutzes, also auch für Tierversuche.

Dank direkt-demokratischen Einrichtungen ist es in der Schweiz gelungen, die Vollzugspraxis stärker im Sinne des Tierschutzes zu beeinflussen als anderswo.

Bedauerlich ist die Tatsache, wie **Helmut Appl**, AFTF Linz, darlegte, daß die veröffentlichten Statistiken über Tierversuche in den drei Ländern Unterschiedliches dokumentieren, beziehungsweise verdecken; sie sind daher untereinander nur bedingt vergleichbar.

Das wirksamste Mittel, um Tierversuche abzubauen, bleibt vorderhand die Förderung von Alternativmethoden im Sinne der 3 R. Förderungsmaßnahmen sind in allen drei Ländern gesetzlicher Auftrag, der auch wahrgenommen wird.

sg/cm

### *Forschungsförderung*

Zu diesem seit der Heidelberger Tagung 1992 heiß diskutierten Thema konnten die Veranstalter ein kompetent besetztes Podiumsgespräch organisieren. Alle Institutionen in Deutschland, Österreich und der Schweiz, die in den letzten Jahren Mittel zur Erforschung und Verbreitung von Alternativmethoden vergeben haben (eine Ausnahme bildete leider das Ministerium für Wissen-

schaft und Forschung, Baden-Württemberg, das seine ursprüngliche Zusage aus Termingründen zurückziehen mußte) beteiligten sich.

Unter dem Vorsitz von **Franz P. Gruber** (Zürich) informierten und diskutierten **Birgit Metz** (Bonn) und **Paul-Friedrich Langenbruch** (Jülich) für die Förderung des deutschen BMFT (bisherige Fördersumme rund 95 Mio DM + 45 Mio DM von der Industrie eingebracht), **Wolf Frühauf** (Wien) für das österreichische BMWF (0,7 Mio DM), **Horst Spielmann** (Berlin) für ZEBET/BGA (3,2 Mio DM), **Ronald Greber** (Bern) für die Stiftung 3R (6 Mio DM), **Brigitte Rusche** (Neubiberg) für „set“ (dies ist ein etwas leichter auszusprechender neuer Name für die „Stiftung zur Förderung der Erforschung von Ergänzungs- und Ersatzmethoden zum Tierversuch“) (1 Mio DM) und **Irène Hagmann** (Zürich) für die Stiftung FFVFF (2 Mio DM). Das Ministerium für Wissenschaft und Forschung (MWF) Baden-Württemberg hat bis heute eine Fördersumme von 2,4 Mio DM aufgebracht, die Förderrichtlinien waren als Poster präsent.

Nach einer kurzen Vorstellung der jeweiligen Förderziele und des Förderumfangs der letzten Jahre entwickelte sich eine recht lebhaft diskutierte Diskussion über die Förderpolitik hauptsächlich des BMFT. Es ging letztlich um die Änderung der Förderrichtlinien 1989, die es dem BMFT nicht mehr erlauben, Mittel zu vergeben, wenn nicht explizit die zu ersetzenden Tierversuche benannt werden können. Eine zu strenge Auslegung dieser Regel wirke sich geradezu innovationsfeindlich aus, meinten dazu Wissenschaftler aus dem Auditorium. Die Vertreter des BMFT konterteten mit der Auffassung, was wirklich innovativ sei, könne auch über andere Projekte oder über die DFG ausreichend gefördert werden. Was aber wohl oft wieder mit dem Verweis auf die BMFT-Förderung abgelehnt wird. Spätestens hier begann sich die Diskussion im Kreise zu drehen. Da im Jahr 1993 von den zur Verfügung

stehenden 8,8 Mio DM nur 7 Mio tatsächlich vergeben worden sind, stand die Forderung im Raum, auch kleinere innovative Projekte zu fördern, die nicht streng den Richtlinien entsprächen, aber phantasievolle Ansätze im Sinne einer Anschubförderung beinhalteten. Vielleicht kann eine demnächst fertiggestellte Studie weiterhelfen, die das BMFT bei „set“ in Auftrag gegeben hat. In dieser Studie soll über den bisherigen Einsatz der BMFT-Mittel berichtet werden (s. ALTEX Nr. 16). Es soll vor allem auch geklärt werden, ob die vom BMFT favorisierte Verbundforschung (Universitätsprojekte mit Industriebeteiligung) verbesserte Ansätze erbringt. Andere Institutionen, wie das österreichische BMWF, fördern ohne eigene Richtlinien nach ausschließlich wissenschaftlichen Kriterien. Förderung wird aber auch von anderen Ministerien finanziert. Es werden interdisziplinäre Schwerpunkte bevorzugt, sowie Nachwuchsförderung. ZEBET/BGA – als Behörde – fördert überwiegend Studien zur Reduktion behördlich vorgeschriebener Tierversuche. Die Förderrichtlinien von „set“ finden sich im ALTEX 1/94. Thematische Schwerpunkte will die Stiftung 3R setzen. Allein 30 Teilprojekte befaßten sich mit immunologischen Themen, z.B. der Validierungsstudie zum Ersatz der Antikörperproduktion in der Ascitesmaus. Ab 1994 werden laufende Projekte evaluiert und einem „Monitoring“ unterworfen, einer projektbegleitenden Erfolgskontrolle also. Die Stiftung FFVFF, als einzige Stiftung rein privat finanziert, fördert aktiv ausschließlich kleinere „Anschubprojekte“ zum Ersatz und zur Reduzierung von Tierversuchen, also kein Refinement. Die wohl bekanntesten waren die von Zbinden (LD 50), Reinhardt (Draize-Test), Vedani (CADD) und Haas (Hirnschnitt-Technik). Aus dem Auditorium wird noch darauf hingewiesen, daß von Seiten der Industrie auf dem Gebiet der 3R auch ohne öffentliche Förderung umfangreiche Forschungsarbeiten durchgeführt werden.

Die Podiumsdiskussion spiegelte die enorme Vielfalt der Fördermöglichkeiten wider, die Frage nach den bestmöglichen Kriterien zur Forschungsförderung auf dem Gebiet der 3R blieb allerdings unbeantwortet.

fpg

### CADD und die 3R

In seinem Vortrag „Homologie-Modeling<sup>1</sup> als Instrument zur Entwicklung von Protein-Ligand-Komplexen“ zeigte **Gerd Folkers** (Lehrstuhl für Pharmazie, ETH Zürich) anhand viraler Thymidinkinasen und des Calcineurins Möglichkeiten und Grenzen dieser Methode.

Ein möglicher Ansatz zur Reduktion von Tierversuchen ist in der rationalen Entwicklung von Arzneistoffen die Selektion von aktiven Liganden (Wirkstoffen) über theoretische Wechselwirkungsmodelle. Dazu ist die Kenntnis des Protein-Ligand-Komplexes erforderlich. Idealerweise stammt dessen Struktur aus Kristalldaten (→ Röntgenstrukturanalyse); diese kann aber nicht für jedes Protein erzeugt werden. Aus dem sich ständig vergrößernden Satz von Kristallstrukturen lassen sich jedoch Regeln ableiten, die innerhalb isofunktionellen Proteinen auf deren Bauprinzipien übertragbar sind. Diese auch als *knowledge-based modeling* bezeichnete Prozedur bietet zumindest für eng verwandte Proteine eine Möglichkeit der dreidimensionalen Auffaltung und des Aufbaus von Protein-Ligand-Komplexen im Analogieschluß.

Ein nicht zu vernachlässigender Nachteil des Homologie Modeling ist die mangelnde Auflösung bei Sequenzen sehr unterschiedlicher Kettenlänge. Selbst wenn das

„Alignmentproblem“ gelöst werden kann, gibt es einen großen Sequenzanteil, dessen 3D-Struktur unbestimmt bleibt. Daraus resultieren unvollständige Modelle, die beispielsweise das Zentrum des Proteins, nicht aber die dem Solvens zugewandte Oberfläche besitzen. Eine Lösungsmöglichkeit ist die simulierte Solvation in virtuellen Flüssigkeiten, die teils Protein-, teils Flüssigkeitscharakter besitzen. Erste Untersuchungen mit core-Proteinen aus Röntgenstrukturanalysen zeigen positive Ergebnisse: Über Simulationszeiten von mehreren hundert Picosekunden ( $1 \text{ ps} = 10^{-12} \text{ sec}$ ) bleibt der Wechselwirkungskomplex in funktionaler Geometrie erhalten.

Für pharmakodynamische Fragestellungen, also der unmittelbaren Arzneistoff-Rezeptor-Wechselwirkung sind artifizielle Systeme wie Zellkulturtechniken, bakterielle Expression der Zielproteine und deren Charakterisierung in Kombination mit theoretischen Verfahren in der Lage, eine grosse Zahl von Substanzen aus dem tierexperimentellen *screening* auszuschließen.

av

### Datenbanken

Bei der Beantragung eines Tierversuchs muß der Antragsteller nachweisen, daß er geprüft hat, ob sich das Versuchsziel nicht mit Alternativmethoden erreichen läßt. Dazu ist dem Antrag eine Datenbankrecherche beizufügen. Da Wissenschaftler üblicherweise in den Techniken der Literaturrecherche nicht geübt sind, und die Institution, an der sie arbeiten, für Literaturrecherchen nicht ausreichende Mittel zur Verfügung stellt, bereitet dieser Teil der Anträge häufig Schwierigkeiten.

Um Lösungswege aufzuzeigen, berichtete **Ursula Sauer** (Neubiberg) über Erfahrungen bei der Anwendung der Datenbank für Alternativmethoden des Deutschen Tierschutzbundes. Interessant war dabei besonders, daß die Datenbank neuerdings auf Disketten verfügbar ist und ein

regelmäßiges *updating* stattfindet. Die Datenbank beinhaltet auch ausführliche Informationen über Alternativmethoden in der Lehre und Ausbildung, die üblicherweise nicht bei Literaturrecherchen in wissenschaftlichen Datenbanken verfügbar sind.

**Claudia Körner** (Berlin) stellte anschaulich dar, welche Literatur- und Faktendatenbanken die Wissenschaftler bei Schering (Berlin) insbesondere bei der Suche nach Alternativen zu Tierversuchen nutzen und welche Erfahrungen sie gesammelt haben. Besonders dieser Vortrag zeigte allen Anwesenden deutlich, daß ohne Ausbildung in der Literaturrecherche oder ohne Unterstützung durch geschultes Personal heutzutage eine sinnvolle Recherche in internationalen Datenbanken kaum möglich ist.

**Barbara Grune-Wolff** (Berlin) berichtete schließlich über die neue Kooperation zwischen der ZEBET-Datenbank zu Alternativmethoden und DIMDI. In Zukunft wird die ZEBET-Datenbank über DIMDI abgefragt werden können. Dieses zusätzliche Angebot von DIMDI befindet sich zur Zeit in der Erprobungsphase.

hsp

### Immunologie

**Dirk Seiffge** (Wiesbaden) untersuchte die Interaktion zwischen Leukozyten und Endothelzellen der Blutgefäße *in vitro* auf molekularer Ebene. Er trägt damit ohne Tierversuche zur Klärung der Ursachen bei, die beim akuten Infektionsverlauf zur Migration von Leukozyten durch die Gefäßwand führen.

Nach **Hermann Dietrich** (Innsbruck) ist die Zucht von autoimmunen Hühnern ein Beitrag zum Refinement bei Tierversuchen. Der Vortrag stellte richtigerweise das Immunsystem in Beziehung zum Endokrinum und zur Psyche und zeigte die Zusammenhänge zum Nerven- und Herzkreislaufsystem. Trotzdem blieb bei aller Wissenschaftlichkeit

<sup>1</sup> Homologie Modeling und Pseudorezeptor Modeling (vgl. ALTEX 1/94, 11-21) erlauben es, die Struktur eines strukturell unbekanntem Rezeptors zu rekonstruieren. Sie vermögen daher in Situationen, wo wenig oder gar keine Information über den biologischen Rezeptor zur Verfügung steht (und wo bis anhin fast ausschließlich Tierversuche zielführend waren), Versuchstiere einzusparen.

die Frage offen, inwieweit die Zucht solcher Hühner wirklich noch zum Refinement gerechnet werden darf.

**Achim Sauer** (Konstanz) konnte zeigen, daß bei der Kokultur von Leberzellen, Makrophagen und neutrophilen Granulozyten nach Endotoxingabe, so wie sie beim septischen Schock vorkommt, deutlich stärkere Leberzellschädigungen auftreten. Dies konnte auf Proteasen zurückgeführt werden, die von den Granulozyten sezerniert werden. Dies wiederum konnte auf den Tumornekrosefaktor TNF $\alpha$  zurückgeführt werden, der von den Makrophagen auf bakterielle Aktivierung hin freigesetzt wird. Mit diesem Kokulturmodell scheint es nun möglich zu sein, einen weiteren Aspekt des septischen Schocks, der zweithäufigsten Todesursache auf Intensivstationen, ohne Tierversuche studieren zu können.

**Beda M. Stadler** (Bern) stellte eine faszinierende Methode vor, synthetische Antikörper herzustellen. Gentechnisch werden auf der Oberfläche von Phagen Fab Antikörpermoleküle zur Expression gebracht („Phagen“). Durch antigenspezifische Selektion können aus den bis zu  $10^8$  verschiedenen Spezifitäten oligo- oder monoklonale Antikörper selektiert werden. Diese Technik könnte den gesamten Bedarf an Antikörpern für Diagnostik und Therapie decken. Kein Tier müßte mehr immunisiert werden. Aber, so Stadler, erst müssen diese Methoden „in die Hirne der Immunologen wachsen“, dann erst werden sie auch in deren Händen sein.

**Uwe Marx** (Berlin) schilderte die Entwicklung nach dem Verbot, monoklonale Antikörper in der Aszitesmaus zu vermehren. Er wertete die unterschiedlichen Methoden und kam zu dem Schluß, daß mit der „Tecnomaus“ (Fa. Tecnomara) ein sehr guter Ersatz zum Aszites-Antikörper gefunden wurde. Es bleibt die Frage offen, warum die Art der Vermehrung einen Antikörper „gut“ oder „schlecht“ machen kann und nicht die vorher erfolgte Klonselektion – die ja schon immer *in vitro* erfolgte.

Per Video wurde ein *in vitro* System („Glausmaus“) der Firma Heraeus vorgeführt, mit dem unter Verwendung von Pferdeserum statt foetalem Kälberserum sehr gut monoklonale Antikörper vermehrt werden können.

Der Diskussionsleiter **Frank W. Falkenberg** (Bochum) bezeichnete zusammenfassend das Problem der *in vitro* Vermehrung monoklonaler Antikörper als gelöst. Die mittlerweile gefundenen Ersatzmethoden wären sogar besser als die Aszitesmaus. So erfreulich diese Aussage auch ist, macht sich doch bei den Zuhörern einiger Unmut bemerkbar. Noch 1990 haben Wissenschaftler behauptet, ohne die Aszitesmaus nicht weiterarbeiten zu können. Nach einer Diskussionsbemerkung sei damals gar der „Standort Deutschland“ auf dem Gebiet der Forschung in Frage gestellt worden. Beda Stadler erwähnte dazu ergänzend, daß nach dem Verbot der Aszitesmaus in der Schweiz tatsächlich viele Aszitesantikörper „im Ausland“ produziert worden wären.

**Rüdiger Schade** (Berlin) stellte die in diesem ALTEX veröffentlichten aviären Antikörper gegen das Akut-Phasen-Protein vor. Es muß sicher dabei beachtet werden, wie die Hühner letztlich gehalten werden. Daß nicht nur der Haltung, sondern auch dem zum Immunisieren der Hühner verwendeten Adjuvans eine zentrale Rolle beim Refinement zukommt, erläuterte sehr anschaulich **Michael Erhard** (München). Seine histologischen Befunde widerlegten eindeutig die immer wieder zu hörende Behauptung, Friends Adjuvans würde vom Huhn ohne Schaden intramuskulär toleriert. Er stellte ein alternatives Adjuvans PCSL (Pankreaszystoserolysin) vor. Zum Abschluß der immunologischen Sektion berichtete **Andreas Hlinak** vom erfolgreichen Einsatz aviärer Antikörper in der Veterinärmedizin. Was im Auditorium folgerichtig zu der Frage führte, ob man das Eieressen künftig rezeptpflichtig machen müsse...

### MEGAT-Hauptversammlung

Im Rahmen der Linzer Tagung fand auch die erste Jahreshauptversammlung der MEGAT (Mittleuropäische Gesellschaft für Alternativmethoden zu Tierversuchen) statt. Zu dieser Versammlung, die auch für Nichtmitglieder offen war, fanden sich etwa 40 Personen ein. Der Präsident **Horst Spielmann** begrüßte die Anwesenden und berichtete über die Tätigkeiten der Gesellschaft in den ersten Monaten seit ihrer Gründung. Schwerpunkte waren die Vorbereitung der Tagung und die Mitarbeit bei der Neugestaltung der Zeitschrift ALTEX, des offiziellen Organs der MEGAT. **Harald Schöffl**, das für die Finanzen zuständige Vorstandsmitglied, berichtete über die Einnahmen und Ausgaben der Gesellschaft. Er stellte fest, daß die MEGAT außer den Kontoführungsgebühren bisher keine Ausgaben hatte, da diese alle vom AFTF, dem Arbeitskreis für die Förderung tierversuchsfreier Forschung (Geschäftsführer **Harald Schöffl**), übernommen worden waren.

Danach faßte die Hauptversammlung zwei Beschlüsse:

1. Personen aus den ehemaligen Oststaaten können zu den Konditionen von Studenten Mitglieder werden, solange dies die finanzielle Basis von MEGAT nicht gefährdet.

2. Die 2. Jahrestagung der MEGAT (4. Österreichischer Kongreß über Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen in der biomedizinischen Forschung) wird vom 24.–26. September 1995 wieder in Linz stattfinden. Die 2. Hauptversammlung findet am 25. September 1995 in Rahmen dieser Tagung statt.

Nach kurzer Diskussion und diversen Anregungen schloß der Präsident die Sitzung. Es begann der angenehme Teil eines langen und anstrengenden Tages: der Empfang durch den Landeshauptmann von Oberösterreich und den Bürgermeister der Landeshauptstadt Linz in den Repräsentanzräumen der Universität Linz mit einem prächtigen Buffet.

fpg

hsch

## Buchbesprechungen

**Alternatives to Animal Testing**  
 New ways in the Biomedical Sciences, Trends and Progress  
 Eine Publikation des SIAT  
 (Schweizerisches Institut für Alternativen zum Tierversuch),  
 C. A. Reinhardt (Hrsg.), ca.  
 200 S., DM 148,- (für Megat-Mitglieder 20 % Rabatt). VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim (D) und VCH Publishers Inc., New York (USA), 1994.  
 ISBN 1-56081-831-X

Dieses Buch enthält einerseits die Tagungsbeiträge eines internationalen Symposiums an der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) in Zürich. Gleichzeitig ist es eine aktuelle Darstellung des Bereichs Alternativen zu Tierversuchen mit Perspektiven für die kommenden Jahre.

20 Beiträge wurden für das Buch sorgfältig bearbeitet und vor allem aktualisiert, sodaß der Inhalt die Ereignisse und Fakten bis Herbst 1993 berücksichtigt. Die Autorinnen und Autoren aus zehn verschiedenen Ländern gehören weitgehend zum Kreis derjenigen Personen, die sich schon lange und engagiert – fachlich und/oder politisch – um eine Förderung der 3R verdient gemacht haben.

Jedes Kapitel beginnt einheitlich mit einer Zusammenfassung, gefolgt von einer Liste der verwendeten Abkürzungen und deren vollem Wortlaut (sehr nützlich!). Jedes Kapitel schließt mit einer Bibliographie, was eine Vertiefung des jeweiligen Themas erleichtert. Ganz am Schluß findet sich ein umfangreicher Schlagwortkatalog mit ca. 450 Einträgen (inkl. einer Fülle von Organisationen/Institutionen).

Die Kombination von kurzen, prägnanten Beiträgen mit einem detaillierten Gesamt-Stichwortindex macht aus dem Buch ein topaktuelles Nachschlagewerk für (fast) alle Belange der 3 R. So komplex wie das Thema

Alternativen, so vielfältig sind die Informationen. Die Lektüre bewirkt aber nicht Konfusion, sondern vermittelt den dringend benötigten Gesamtüberblick, der weit über das individuelle Spezialisationsgebiet verschiedener Fachleute hinaus reicht.

Die Aspekte Gesetzgebung, öffentlich- und privatrechtliche Institutionen, Datenbanken und Informationsvermittlung, nationale und internationale Kooperation, Grundlagenforschung, Registrierungstests, Ausbildung, Validierung, computertechnische Ansätze, *in vitro* Methoden etc., werden zueinander in Beziehung gesetzt. Im fachspezifisch/wissenschaftlichen Bereich werden z.T. sehr genau methodische Details und Ergebnisse geliefert. Einzig zum Refinement des Tierversuchs steht wenig bis nichts, was aber nicht als Mangel empfunden wird, sondern als richtige Einschränkung.

### *Entwicklungen und Aktivitäten auf institutioneller und regulatorischer Ebene*

Etwa die Hälfte aller Beiträge ist diesem Thema gewidmet.

A. N. Rowan zählt in einem Übersichtsartikel die Schlüsselereignisse auf, die international für das Konzept der 3 R entscheidend waren; seine Betrachtungen beginnen bei der Publikation von Russell und Burch (1959) und schließen Gesetzesänderungen, Publikationen, Kampagnen von Tierschutzorganisationen, Debatten in den Medien, die Vergabe finanzieller Fördermittel sowie bahnbrechende *in vitro* Methoden ein. Es wird deutlich, daß die Akzeptanz für Neues wachsen muß und Zeit benötigt, daß sich aber die Entwicklung von einem gewissen Punkt an markant beschleunigt.

In eigenen Kapiteln werden wichtige Institutionen, vorab aus den Niederlanden, England, Deutschland und der Schweiz, detailliert vorgestellt:

- die OECD als internationales Gremium, das zwar keine Gesetzeskraft hat, aber einen wichtigen Einfluß auf nationale (bzw. europäische) Registrierungsvorschriften ausübt. Anhand der Guidelines Nr. 401, 402 und 404–406 wird die Berücksichtigung von Alternativen in OECD-Richtlinien veranschaulicht.
- ECVAM, das neue Europäische Zentrum für die Validierung von Alternativmethoden, das ein wichtiger Eckpfeiler im Hinblick auf Gesetzesänderungen und -harmonisierungen ist.
- FRAME, eine der ältesten und erfolgreichsten nationalen Organisationen und Herausgeberin der wichtigen Zeitschrift für Alternativmethoden ATLA.
- Zwei Artikel dokumentieren Fortschritte, die in den Niederlanden seit 1985 erzielt wurden: Gesetzesänderungen, die Gründung des CAD (Center for Alternatives to Animal Testing), die Bildung von Kommissionen, Ausbildungslehrgänge auf allen Niveaus, Datenbanken, der Rückgang der Versuchstierzahlen etc.
- Ebenfalls zwei Artikel beleuchten Entwicklungen in Deutschland: auf staatlicher Ebene die Gründung von ZEBET (Strukturen und Arbeitsbereiche, bisherige Aktivitäten); auf der Ebene des organisierten Tierschutzes die spezialisierte Datenbank „Gelbe Listen“ der Akademie für Tierschutz.
- Aus der Schweiz werden das SIAT und seine beiden Forschungsgruppen „*in vitro* Toxikologie“ und „Computer-Assisted Drug Design (CADD)“ vorgestellt.

### *Entwicklungen und Aktivitäten auf der fachlichen, anwendungsorientierten Ebene*

Exemplarisch schildert O. Flint die Entwicklungs-, Validierungs- und Anerkennungsschritte von *in vitro* Toxizitätstests anhand des LAL-Tests (*Limulus amoebocyte lysate*). Dieser hat nach 20-jähriger (!) wissenschaftlicher und politischer An-



strenge den Kaninchen-Pyrogen-test in den USA weitgehend abgelöst. Anhand dieses sehr gut dokumentierten, lehrstückhaften Beispiels wird dargestellt, was eine *in vitro* Methode überhaupt leisten kann und soll, welche Vor- und Nachteile gegenüber entsprechenden *in vivo* Methoden sind.

Die vielfältigen Voraussetzungen für eine Akzeptanz von *in vitro* Tests, sowohl seitens der Wissenschaft, als auch seitens der Behörden, werden aufgelistet. Flint „diskutiert“ auch die Wichtigkeit eines mechanistischen Verständnisses von zugrundeliegenden biologischen Prozessen für die Entwicklung guter Alternativmethoden, indem er widersprechende Meinungen und Publikationen namhafter WissenschaftlerInnen zitiert.

Die in den anderen Kapiteln behandelten Themen lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Computerunterstützte Produktentwicklung/pharmakologisches Screening (Beispiel: Pseudorezeptor Modeling).
- Tierreduktion und -ersatz in der Qualitätskontrolle bei der Impfstoffherstellung (Beispiele: Potenztests für Diphtherie- und Tetanus-Impfstoffe).
- *In vitro* Methoden/Zellkulturen für Neuroteratogenitätstests (Beispiel: CHEN-Test).
- *In vitro* Methoden für Metabolismus-, Kinetik- und Toxizitätsstudien (Beispiele: verschiedene Hepatozyten Co-Kulturen, Perifusions-System).
- Versuchstierfreie Fütterung von Vektoren und Parasiten; Parasit-Wirt Kreisläufe *in vitro*.
- Nationale und internationale Validierungsstudien für *in vitro* Modelle zur Photoirritation und zum Draize-Augenreiztest (Beispiele: HET-CAM, Skin<sup>2</sup>™ Modell ZK 1100).
- Computerunterstützte Lehrgänge in der biomedizinischen Ausbildung.

Ein gutes Buch, ein wichtiges Buch!

cm

### Animals and Alternatives in Testing

– History, Science, and Ethics –  
herausgegeben von Joanne Zurlo, Deborah Rudacille, und Alan M. Goldberg. 86 Seiten, 46 \$. Mary Ann Liebert, Inc., publishers, New York. 1993  
ISBN 0-913113-67-0

Dieses Buch gibt im ersten Teil einen ausführlichen geschichtlichen Überblick über die Entwicklung der Verwendung von Tieren in der Wissenschaft bis hin zum Einsatz der Tiere in der toxikologischen Forschung.

Es wird am Beispiel von Thalidomid und Dioxin gezeigt, daß nicht das Ganztier-Experiment zur notwendigen Aufklärung der Wirkmechanismen führt, sondern daß dies durch *in vitro* Methoden möglich ist.

Die Autoren sind allerdings nicht der Meinung, daß die *in vivo* Methoden vollkommen durch *in vitro* Methoden ersetzt werden können, sondern glauben, daß der dreiteilige Versuchsansatz (klinische Studien am Menschen, Tierexperimente und *in vitro* Studien) am ehesten zum Erfolg führt. Dies wird am Beispiel der Entwicklung des Polio-Impfstoffes gezeigt.

Durch die Weiterentwicklung auf dem Gebiet der Biotechnologie, der Zellkultur und des Computer Modeling sind in den letzten 20 Jahren aussagekräftige *in vitro* Modelle entwickelt worden, die zahlreiche Tierversuche ersetzen können. Diese Alternativmethoden, die nach dem 3R-Prinzip von Russell und Burch (*reduction, replacement, refinement*) zu einer Verringerung der Versuchstierzahlen und zu einer Verringerung von Schmerzen und Leiden führen, müssen nach Meinung der Autoren eingesetzt werden. Dabei sehen die Verfasser allerdings Probleme durch die lange Dauer der Validierung von Alternativmethoden: Erst nach der Validierung werden diese Methoden akzeptiert.

Zusätzlich zu dem 3R-Prinzip halten die Autoren die Berücksichti-

gung von ethischen Gesichtspunkten bei der Nutzung von Tieren zu Versuchszwecken für notwendig.

Im zweiten Teil des Buches wird auf die Entwicklung der Tierschutzgesetzgebung in England und den Vereinigten Staaten eingegangen. Die Verfasser beschreiben ausführlich die Arbeit der „Animal Care and Use Committees“ und weisen vor allem auf die Bedeutung dieser Komitees bei der Durchsetzung ethischer Grundsätze bei der Tierversuchsgenehmigung hin.

Am Ende des Buches sind Zeittafeln zur Impfstoffentwicklung, zur *in vitro* Toxikologie, zur Gewebekultur und zum Tierschutz in den Vereinigten Staaten und Großbritannien aufgeführt. Hierbei ist die Zeittafel zur Gewebekultur allerdings sehr kurz. Im Glossar sind vier Stichworte nicht aufgeführt, auf die im Text hingewiesen wird.

Die in diesem Buch dargestellten geschichtlichen Fakten sowie die Zeittafeln sind als Informationsquelle sehr hilfreich.

ik

### Haben Tiere ein Bewußtsein?

Volker Arzt und Immanuel Birmelin. 256 Seiten, DM 45,-.  
C.Bertelsmann Verlag, München, 1993  
ISBN 3-570-01341-3

Unser heutiges anthropozentrisches Weltbild geht davon aus, daß Tiere weder einen logischen Verstand noch ein Ich-Bewußtsein mit den dazugehörigen Gefühlen besitzen. Basierend auf dieser Annahme folgern wir, daß wir Menschen den Tieren überlegen sind. Wir nehmen uns daher das Recht, über Tiere zu verfügen, sei es als Protein-Lieferanten, Versuchskaninchen, Arbeitstiere oder Schoßhündchen.

V. Arzt und I. Birmelin zeigen in ihrem Buch, daß es mit der grundsätzlichen Überlegenheit des homo sapiens nicht weit her ist. Beispiel über Beispiel von vernünftigem und einsichtigem Handeln von Tieren wird präsentiert, großteils aus wissenschaftlichen Studien, zum Teil aber auch anekdotische Beobachtungen. Die Gorilladame Koko wurde berühmt, weil sie sich ganz selbstverständlich mit ihren Betreuern in der Gehörlosen-Zichensprache unterhält. Sie äußert ihre Essenswünsche, bittet die Pfleger um ihr Lieblingsspielzeug und signalisiert, wenn sie müde ist. Selbst Stimmungen und Gefühle kann sie mit den richtigen Zeichen ausdrücken.

Daß Menschenaffen zu außergewöhnlichen Leistungen imstande sind, erstaunt aufgrund der nahen Verwandtschaft zum Menschen nicht. Umso mehr war die Fachwelt über die Leistungen von Alex, dem Graupapagei verblüfft. Papageien haben im Vergleich zu Säugetieren ein viel weniger weit entwickeltes Gehirn. Und doch ist Alex in der Lage, Gegenstände richtig zu benennen und sie zu zählen. Er antwortet (in Englisch!) mit „Three key“, wenn man ihm drei Schlüssel hält und ihn fragt „How many?“. Alex erkennt auch Farben und Materialien. Er beherrscht über 70 Begriffe und ist in der Lage, sie richtig einzusetzen.

Die Autoren bringen eine Fülle von Fakten, die unseren Glauben an die Vorherrschaft des Menschen nachhaltig erschüttern. Schimpansen tricksen mit Mogeleyen die Versuchsleiter aus, Zwergmungos halten richtige Unterrichtsstunden in „Ausguck und Bewachung“ ab, Ratten ziehen in Labyrinthversuchen logische Schlüsse, und Tintenfische können Kunststücke lernen, indem sie beobachten, was im Nachbar-Aquarium geschieht.

Wir sind also nicht die einzige Spezies, die über eine Sprache verfügt, ebensowenig wie nur wir allein Werkzeuge herstellen und benutzen können. Klar wird auch gezeigt, daß Tiere sehr wohl ein Bewußtsein und

Gefühle haben. Dadurch fehlt uns die Rechtfertigung, über Tiere nach Belieben verfügen zu dürfen.

Das Buch ist ein überzeugendes Plädoyer für einen anderen Umgang mit Tieren. Die Autoren formulieren trotz wissenschaftlicher Arbeits- und Argumentationsweise flüssig und verständlich, sodaß es eine Freude zu lesen ist.

dk

### Research Ethics in Practice

The Animal Ethics Committees in Sweden 1979–1989

Birgitta Forsman

Hrsg. The Royal Society of Arts and Sciences in Gothenburg,

Centre for Research Ethics, Studies in Research Ethics No. 4, 113 Seiten. Göteborg 1993  
ISBN 91-97 1672-3-1

„Kurz vor Weihnachten 1983 erhielt eine der insgesamt sechs Tierversuchs-Ethikkommissionen in Schweden folgendes Gesuch zur Begutachtung: 14 junge Schweine sollten während zwei Wochen bei Wasser fasten, die Ventilation würde aufrecht erhalten, die Reinigung der Ställe hingegen nicht. Ziel des Versuchs war es herauszufinden, wie sich ein Unfall in einem Atomkraftwerk auf die Nahrungsmittelproduktion auswirken könnte.

Dem Gesuch wurde stattgegeben, das Experiment durchgeführt. Aber der Fall löste bei den Tierschutzvertretern in der Kommission heftigen Protest aus. Die Folge war, daß sich hinterher das Plenum aller Ethikkommissionen nochmals damit befassen mußte. Der Versuchsleiter sowie zwei seiner Mitarbeiter wurden befragt. Schließlich hieß auch die Plenums-Mehrheit das Experiment gut. Dieser Entscheidung aber brachte die Opposition vollends auf. Fünf Mitglieder reagierten mit einem

scharfen und detaillierten schriftlichen Protest.“

Die Autorin erzählt diese Geschichte einleitend, stellt sie als Prolog vor ihre Untersuchung, weil sie in Schweden zum Signal wurde für einen etwas ernsthafteren Umgang mit der Tierschutzethik. Die politischen Konsequenzen blieben nämlich nicht aus, denn der Vorfall brachte die Ethikkommissionen öffentlich in Mißkredit. Das führte schließlich zu Veränderungen in der personellen Zusammensetzung. Mit der Novellierung des Tierschutzgesetzes im Jahr 1989 wurden den Laienvertretern in den Kommissionen 50 Prozent der Sitze eingeräumt, vorher war es ein Drittel gewesen.

Ethikkommissionen für Tierversuche gibt es in Schweden seit 1979, und zwar in allen sechs Universitätsstädten. Seit 1989 sind es deren sieben, zwei in Stockholm. Ihre Aufgabe ist es, Tierversuchsprojekte unter ethischen Gesichtspunkten zu begutachten. Sie können ein Vorhaben zur Überarbeitung an den Experimentator zurückschicken und/oder zusätzliche Auskünfte einholen. Bewilligungsinstanz aber sind sie nicht. Es kommt ihnen lediglich beratende Funktion zu, trotzdem ist ihr Einfluß nicht zu unterschätzen.

Die Studie von Birgitta Forsman befaßt sich mit der Kommissionsarbeit in den Jahren 1979 bis 1989. Forsman ist Sozialwissenschaftlerin, spezialisiert in Wissenschaftsethik. Seit 1980 beschäftigt sie sich mit tierschutzethischen Fragen.

Protokolliertes Material von Ämtern, Kommissionen und andern Gremien der Exekutive ist in Schweden jedermann ohne weiteres zugänglich (verfassungsmäßig garantierte Informationsfreiheit). Die Autorin konnte daher ungehindert alles Vorhandene einsehen.

Ihr spezielles Augenmerk galt der Uneinigkeit unter Kommissionsmitgliedern. Aufgrund der unterschiedlichen weltanschaulichen Positionen traten in den Jahren 1982–86 viele Konflikte auf, sowohl innerhalb als auch außerhalb der Kommissionen. Diese Auseinandersetzungen drehten

sich einerseits generell um Tierversuche, andererseits aber auch spezifisch um die Zusammensetzung und die Aufgaben der Kommissionen. Kritische Stellungnahmen zu einzelnen Tierversuchen wurden viel häufiger formuliert als befürwortende. Diese Einwendungen lassen sich nach drei Richtungen hin bündeln, nämlich in politische, wissenschaftliche und ethische Argumente.

Trotz alledem – oder vielleicht gerade deswegen – bildete sich auch eine breite Basis der Verständigung heraus. Innerhalb der Kommissionen werden Tierversuche heute als moralisches Problem wahrgenommen. Ein Experiment, wie das eingangs beschriebene, würde nicht mehr bewilligt. Die Lehr- und Demonstrationsversuche an den Hochschulen wurden weitgehend durch tierversuchsfreie Methoden ersetzt. In den Laboratorien ist die Selbstkontrolle verstärkt worden, experimentelle Techniken und Tierhaltungen wurden verbessert.

In der Öffentlichkeit sind Tierversuche ein ethisch relevantes Diskussionsthema geworden. Ein allgemeiner Konsens ist entstanden, der das bestehende wissenschaftliche System akzeptiert, im einzelnen aber für verbesserungsfähig hält. Die Forderung nach Erforschung und Anwendung von Alternativmethoden, beispielsweise, hat neuen Auftrieb erhalten. Die Existenz von Ethikkommissionen hat sich für Forschung und Wissenschaft überhaupt nicht negativ ausgewirkt, wie dies ursprünglich befürchtet worden war.

Den Tierversuchsgegnern aber wurde dadurch der politische Wind aus den Segeln genommen. Die radikalen Forderungen nach Abschaffung der Tierversuche sind verstummt. Die Debatte in den Kommissionen dreht sich demzufolge mehr um wissenschaftliche Details wie Verfeinerungstechniken, Haltingsprobleme und Alternativmethoden.

## Über Leichen zum Examen?

Tierversuche im Studium  
Bundesverband SATIS e.V.  
(Hrsg.), 435 Seiten, DM 29,80.  
Timona Verlag, Bochum, 1993.  
ISBN 3-928781-31-6

Für dieses „Diskussions- und Arbeitsbuch“ haben Timo Rieg, Birgit Völm und Anya Feddersen eine Vielfalt von Beiträgen zum Thema Tierversuche oder – der Logik des Deutschen Tierschutzgesetzes folgend – Eingriffe und Behandlungen zu Ausbildungszwecken zusammengestellt. Im ersten Kapitel „Bestandsaufnahme“ (Situation an den Hochschulen, Alternativen, Rechtslage, Politik) wird versucht, den momentan sehr unübersichtlichen Status des (deutschen) Hochschulunterrichtes in den Fächern Medizin, Biologie und Tiermedizin darzustellen. Dies geschieht einerseits sehr engagiert aus der Sicht der betroffenen Studierenden (mit englischen Zusammenfassungen), es kommen aber auch Berufsverbände und Wissenschaftsgesellschaften zu Wort. Natürlich werden Zitate auch zum einzigen Zweck angeführt, sie zu widerlegen. Für die „Widerlegten“ bestimmt nicht immer eine erholsame Feierabendlektüre. Leseprobe: Gutjahr-Löser: „Der junge Arzt muß aber daneben auch lernen, mit lebendiger Materie umzugehen. Er soll dadurch ertragen lernen, daß ärztliches Handeln auch Überwindung kosten kann.“ Birgit Völm: „Hier liegt offensichtlich ein gravierender Denkfehler vor, indem die Überwindung von Ekel mit der Überwindung von ethischen Grundsätzen gleichgesetzt wird...“

Der Begriff „Tiermißbrauch“ wird dabei standardmäßig verwendet, was andersdenkende Leser sicher nicht zur Lektüre animiert. Der Begriff „Tierversuch“ ist eigentlich schon schlimm genug. Es wird im Kapitel „Alternativen“ auf unterschiedliche „tierversuchsfreie“ Praktika eingegangen, zum Teil auch sehr kritisch, nicht alle Alternativen sind gleich gut und geeignet.

Im Kapitel „Rechtslage“ schreibt Erbel: „Überschreitet ein Hochschullehrer durch Inhalt oder Methode seiner Lehre die Grenzen, die ihm durch ernsthafte Gewissensentscheidungen seiner Studenten (Studentinnen) im wissenschaftlichen Kommunikationsprozeß entgegengesetzt werden, so liegt ein sozial unverträglicher Fehlgebrauch der Lehrfreiheit vor. Ein Fehlgebrauch, der sich zugleich als Verletzung des subjektiven Grundrechts auf Gewissensfreiheit darstellt.“ Daß sich Richter dieser Kollegenmeinung nicht anschließen brauchen, wissen wir spätestens seit dem Urteil von Marburg (s. Seite ...).

Ein weiteres Kapitel „Diskussionen“ beinhaltet mit Beiträgen von Klinke, Kenner, Meyer, Kuschinsky, Rieg, Feddersen (in literarischer Aufbereitung), Kiefl und Heinrich sehr unterschiedliche Standpunkte, die unkommentiert aneinandergereiht erscheinen. Es ist sehr wichtig für die Glaubwürdigkeit dieses Buches, daß Hochschullehrer, die sich für den Einsatz von Tieren im Unterricht einsetzen, unkommentiert zu Wort kommen können. Vor allem ist wichtig, daß in diesen Beiträgen klargestellt wird, daß keine Studentin und kein Student zum Töten von Tieren gezwungen wird, wie dies fälschlich an anderer Stelle behauptet wird. Die Beiträge zur Ethik von Rippe, Lenk, Teutsch, Wolf und Illhardt stellen ohne Zweifel den heutigen Stand des Nachdenkens der seriös sich mit diesem Thema beschäftigenden Philosophen in Deutschland dar. Es ist zu hoffen, daß ihre Beiträge auch von philosophiefremden, naturwissenschaftlich orientierten Forschern gelesen und ernstgenommen werden.

Wissenschaftsreflexionen, Gespräche mit Betroffenen und ein „Ago ergo sum“ – eine etwas vordergründig geratenen Anleitung zum Handeln, sowie ein Anhang mit Dokumentationen zu aktuellen und abgeschlossenen prozessualen Auseinandersetzungen zum Thema Tierversuch in der Ausbildung runden das Buch ab.

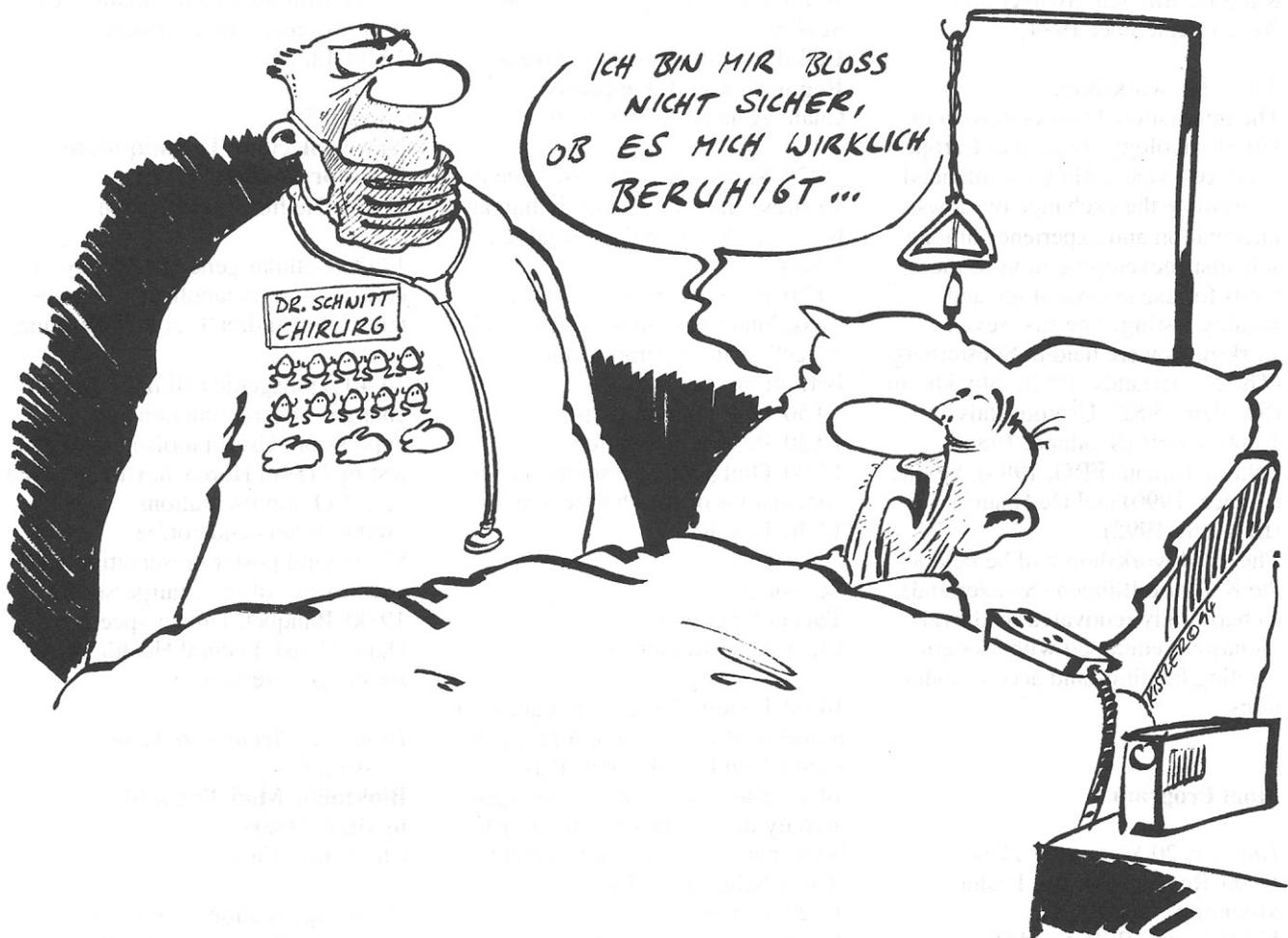
Am Ende der Lektüre drängt sich die Vermutung auf, daß hier sehr engagierte junge Menschen den Versuch unternommen haben, Argumente den gängigen Vorstellungen von der verfassungsgemäß garantierten Lehrfreiheit gegenüber zu stellen,

daß dieses Bemühen aber letztlich doch keinen Erfolg haben wird, da die politischen Kräfte in Deutschland nicht mitziehen. Es steht zwar nicht im Grundgesetz, daß die Meinung eines Hochschullehrers mehr wiegt als die von Studenten, aber es ist

schlicht politischer und juristischer Alltag.

Trotzdem: Lesen und sich ärgern – so oder so.

fpg





INVITOX 94  
8th International Workshop on  
in Vitro Toxicology

Kartause Ittingen, Switzerland  
20–23 September 1994

#### About the workshop:

The international workshops on in vitro toxicology are held in Europe every two years. They are intended to promote the exchange of views, information and experience among scientists developing in vitro methods for use in toxicology and toxicity testing. The first seven workshops were held in Soesterberg (The Netherlands, 1980), Stockholm (Sweden, 1982), Urbino (Italy, 1984), Crieff (Scotland, 1986), Schloss Elmau (FRG, 1988), Seillac (France, 1990) and De Haan (Belgium, 1992).

The 1994 workshop will be held at the Kartause Ittingen (Switzerland), a charmingly renovated medieval monastery equipped with modern meeting facilities and accommodations.

#### Final Program

*Tuesday, 20 September 1994*  
10.00 Registration and Poster Mounting  
12.00 Lunch Buffet and Get-Together  
13.00 Opening

#### Session 1:

##### **Immunotoxicology and the Nervous System**

Chair: Christoph A. Reinhardt

13.10 Immune-mediated cell death in the CNS (Adriano Fontana, Zürich, CH)

13.50 Molecular control of blood-brain barrier cell permeability (Lee Rubin, London, U.K.)

14.30 Oral presentations

15.15 Posters and coffee

16.45 Oral poster presentation and conclusions of the chairperson

17.45 The Foundation of the European Society of In Vitro Toxicology (Flavia Zucco, Rome, I)

19.00 Dinner

20.30 Museum Tour in the Kartause Ittingen

#### *Wednesday, 21 September 1994*

##### Session 2:

##### **Cellular and Molecular Stress Regulation and Apoptosis**

Chair: Annalaura Stamatati

8.30 Simultaneous measurement of 15 stress-inducible genes in human liver cell (Spencer Farr, Boulder, USA)

9.10 Role of c-myc and „tissue“ transglutaminase in the physiological cell death program (Mauro Piacentini, Rome, I)

9.50 Oral presentations

10.30 Posters and coffee

12.00 Oral poster presentation and conclusions of the chairperson

12.30 Lunch

##### Session 3:

##### **Target Organs I**

Chair: Vera Rogiers

14.00 Endothelial cells in culture, a model to study vascular toxicity in vitro (Jean Luc Wautier, Paris, F)

14.40 Haemopoietic and osteogenic activity in vitro reconstituted by the bone marrow micro environment (Greet Schoeters, Mol, B)

15.20 Oral presentations

16.00 Posters and coffee

17.30 Oral poster presentation and conclusions of the chairperson

19.00 Dinner

20.30 Concert in the Baroque Church of the Kartause Ittingen

#### *Thursday, 22 September 1994*

##### Session 4:

##### **Target Organ II:**

##### **Developmental Aspects**

Chair: Francelyne Marano

8.30 In vitro cellular models for cardiac development and pharmacotoxicology (Jürgen Hescheler, Berlin, and Anna Wobus, Gatersleben, D)

9.10 An in vitro model system of embryonic erythro-poiesis based on differentiated embryonic stem cells (Max Gassmann, Zurich, CH)

9.50 Oral presentations

10.30 Posters and coffee

12.00 Oral poster presentation and conclusions of the chairperson

12.30 Lunch

##### Session 5:

##### **New Molecular Techniques to Monitor Toxicity in vitro**

Chair: Diethmar Schiffmann

14.00 Cellular gene technology for constructing metabolically competent cells (Andrea Pfeifer, Lausanne, CH)

14.40 Transgenic cell lines and changes in gene function and expression: Useful tools in toxicity testing? (Jean Horbach, Utrecht, NL)

15.20 Oral presentations

16.00 Posters and coffee

17.30 Oral poster presentation and conclusions of the chairperson

19.00 Banquet; Dinner speech by Heinz Reust, Federal Health Office Berne (Switzerland)

#### *Friday, 23 September 1994*

##### Session 6:

##### **Biokinetic Modeling and in vitro Assays**

Chair: José Castell

8.30 Application of in vitro systems to the predictions of in vivo biokinetics (John Frazier, Baltimore, USA)

9.10 Computer-aided biokinetic modeling combined with in vitro data (Ben van Ommen, Zeist, NL)

9.50 Oral presentations

10.30 Posters and coffee



12.00 Oral poster presentation and conclusions of the chairperson

12.30 Final discussion

13.00 Lunch buffet

Scientific Committee

Diane J. Benford (Guildford, U.K.)

Bas J. Blaauboer (Utrecht, The Netherlands)

José V. Castell (Valencia, Spain)

Francelyne Marano (Paris, France)

Christoph A. Reinhardt (Zurich, Switzerland)

Vera Rogiers (Brussels, Belgium)

Diethmar Schiffmann (Rostock, Germany)

Annalaura Stamatii (Rome, Italy)

Organizing Committee

Christoph A. Reinhardt, Chairperson, (SIAT, Zurich)

Sergio Bellucci (MTI, Technopark Zurich)

Marie-Therese Caratsch (MTI, Technopark Zurich)

Catherine H. Schein (SIAT, Zurich)

Beat P. Schmid (Zyma, Nyon)

Friedrich E. Würzler (ETH & Univ. Zurich)

Accommodation

Single, double, triple and four bed rooms are available for 100-177 sFr./night including full board.

Registration

The number of participants is limited to 120. The registration fee of sFr. 500.- includes abstract booklet, the social program and the proceedings volume to be published as a special issue of *Toxicology in Vitro*. A 50% reduction is offered for students (proof of student status requested).

Deadline for Registration incl.

Abstract submission 31st May 1994 to:

Dr. Ch. A. Reinhardt

SIAT, Swiss Institute for Alternatives to Animal Testing

Technopark, Pfingstweidstrasse 30 CH-8005 Zurich

Tel. +41-1-445 15 30

Fax +41-1-445 15 35

## Tagungskalender

- **Computational Methods in Chemical Design, Molecular Modeling – Theory and Experiment. Kloster Irsee/D-Kaufbeuren, 16.–20. Mai 1994**

Information bei Prof. C. Kruger, MPI für Kohleforschung, Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-4330 Mühlheim a.d. Ruhr

- **13th Annual Conference of the Molecular Graphics Society. North-Western-University, Evanston, USA-Chicago, 9.–13. Juli 1994** (siehe Ankündigung in ALTEX 1/94)

- **In Vitro Neurotoxicology Symposium. Val Morin, CAN-Quebec, 29.7.–1.8.1994**

(Satellitentagung zum IUPHAR-Congress in Montreal)

The symposium will be attended by approximately 80 delegates derived largely from Regulatory, Academic and Industrial Sectors. It will include oral presentations, poster sessions and a workshop. The programme will cover the following:

1. Practical Developments in Vitro Neurotoxicology
2. In Vitro Neurotoxicology: Strategic Approaches
3. Excitatory Amino Acids and the Role of Calcium and Receptor-Signal Transduction in Generation of Toxic Responses
4. Nitric Oxide and Free Radicals in Neurotoxicity
5. The Role of Trophic and Growth Factors in Neuronal Well-Being
6. Neurotoxicity and the Neuronal Cytoskeleton
7. Cellular, Subcellular and Molecular Techniques in Neurotoxicology
8. Developmental Neurotoxicity
9. Validation of In Vitro Tests
10. Risk Assessment and Regulatory Acceptance of In Vitro Tests

Information from Elizabeth McFarlane Abdulla, In Vitro Toxicology, Wellcome Research Labs,

GB-Beckenham, Kent BR3 3BS, Tel. +44-81-639-6689, Fax +44-81-658-6159

- **Eurotox'94 Congress. CH-Basel, 21.–24. August 1994** (siehe Ankündigung in ALTEX 1/94)

- **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 +34-221-3237

- **CH-Kartause Ittingen, 20.–23. September 1994** (siehe ausführliche Ankündigung auf Seite 126)

- **Animal Use in Toxicology: Refinement and Welfare Considerations. UK-Edinburgh, 22.–23. September 1994** (siehe Ankündigung in ALTEX 1/94)

- **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

- **International Symposium on Replacement, Reduction and Refinement of Animal Experiments in the Development and Control of Biological Products. D-Langen, 2.–4. November 1994** (siehe Ankündigung in ALTEX 1/94)

- **4. Österreichischer internationaler Kongress über Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen in der biomedizinischen Forschung. Zugleich 2. MEGAT Jahrestagung, Universität Linz, 24.–26. September 1995**



## Hinweise für Autoren

Absichten und Ziele von ALTEX sind im Impressum erläutert.

Beiträge sollen auf 3 1/2" Disketten, MS-DOS, Mac oder Atari formatiert, zusammen mit zwei Ausdrucken an die **Redaktion in Zürich** gesandt werden. Der Text auf der Diskette soll keine Silbentrennungen enthalten. Bevorzugt werden MS-DOS Word und Word für Mac, es können aber alle gängigen Textverarbeitungsprogramme importiert werden.

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. Bei mehr als drei Abkürzungen empfiehlt es 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 ein 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 auführen.

### 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. (Um eine Abbildung oder eine Tabelle verstehen zu können, soll dem Leser nicht ein Vor- und Zurückblättern im Text zugemutet werden.)

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! Gelesen werden können auch Tabellen, die mit Excel geschrieben sind. Andere Tabellenkalkulationsprogramme bitte nur nach Rücksprache verwenden.

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 Alpha's 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.