



Wer ist der Bär?

Persönliche, wissenschaftliche und gesellschaftliche Gefahren bei der Validierung von neuen Gifttests

In einer besonders angenehmen Atmosphäre im *Domaine de Seillac* an der Loire, anlässlich des Diners des 6. INVITOX Workshops (1), hörten sich alle Teilnehmer der Tagung eine Bären-Geschichte aus dem Yosemite National Park an, erzählt von John Frazier, dem Vizedirektor des *Johns Hopkins Center for Alternatives to Animal Testing* (Baltimore, USA):

Ein grosser, starker Grizzlybär nähert sich dem Campingplatz zweier Freunde und Toxikologen. Während der eine wegzurennen beginnt, zieht der andere seelenruhig seine Marathon-Turnschuhe über. "Bist Du verrückt?" fragt sein Freund hastig, "Du wirst den Bären nie schlagen können!" Da antwortet der Jogger: "Ich weiss, aber ich muss ja nur Dich schlagen!"

Diese Anekdote kann uns einige wichtige Einsichten bringen, wenn wir sie in die Toxikologie übertragen, in die Bedingungen der wissenschaftlichen Forschung und der Entwicklung neuer Testsysteme. Angenommen, der Bär verkörpere eine plötzlich auftauchende Gefahr des Misserfolges, mit der wir rasch handelnd umgehen müssen, dann ist die egoistische Reaktion des einen "Freundes" bei den unerbittlichen Konkurrenzbedingungen unter Naturwissenschaftlern vielleicht verständlich, ethisch aber natürlich nicht vertretbar. Dies veranschaulicht, welche Gefahren der Bär verkörpern könnte. In Wirklichkeit wäre also anstelle von plötzlich auftauchenden Bären an nicht sichtbare oder direkt spürbare Gefahren zu denken, welche sich als *Risiko oder Gefahrenpotentiale* in all unsern Tätigkeiten verbergen. Ich meine hier nicht Risiko im engeren toxikologischen Sinn, sondern im Sinne einer Bedrohung im persönlichen, wissenschaftlichen und öffentlichen Bereich. Vor drei "Bären" muss an dieser Stelle gewarnt werden, welche insbesondere bei der Entwicklung von neuen Alternativmethoden und bei deren Validierung aufgeweckt werden könnten:



Die drei "Bären" haben viel gemeinsam mit unsern persönlichen, wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Wertvorstellungen. Da diese Wertvorstellungen die Grundlage bilden für die Validierung neuer Testmodelle in der Toxikologie, möchte ich die wichtigsten Faktoren streifen, welche diese Wertvorstellungen beeinflussen können.

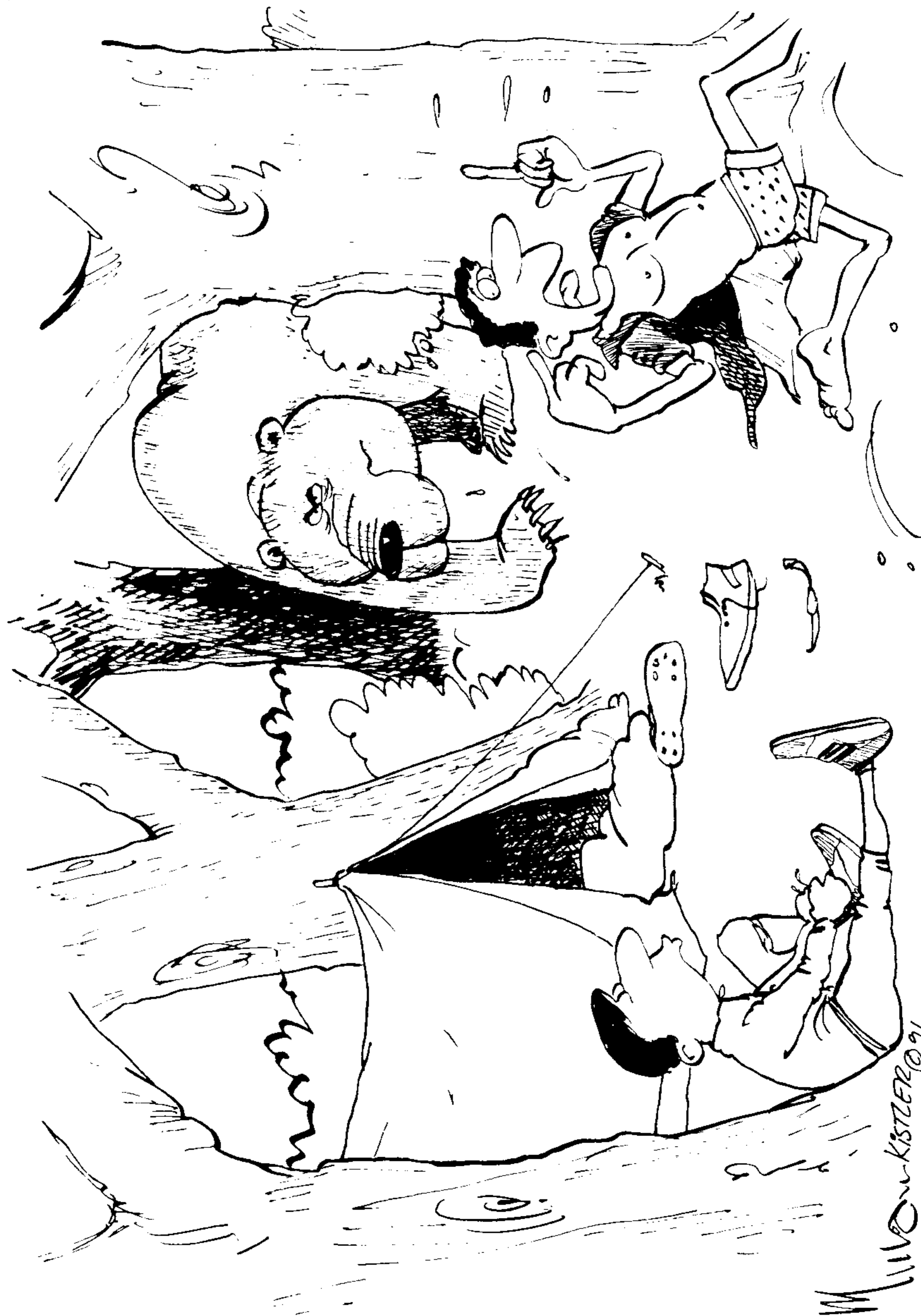
1. Der persönliche Wert einer Validierungsstudie

Im übertragenen Sinn kann der erste "Bär" dem *alter ego* gleichgesetzt werden und für die persönliche Integrität als Gefahr empfunden werden. Ob er als schlechtes Gewissen, als allgemeine Belastung oder Stress verspürt wird, ist unwichtig. Wenn wir auf unser innerstes Gefühl hören, können wir diese Gefahr am ehesten erkennen. Ich glaube kaum, dass es möglich ist, vor diesem "Bären" zu fliehen. Ebenso wenig hilft es, sich zu trösten, dass ein anderer gefressen wird. Sobald sich dieser "Bär" bemerkbar macht, muss man mit ihm verhandeln, denn dieser "Bär" ist ausserordentlich stark und lässt sich nicht vertreiben.

Konkret meine ich, dass vor Beginn einer Validierungsstudie abgeklärt werden muss, wem die Validierung denn eigentlich zugute kommen soll. Besonders sorgfältig muss man sich vergewissern, dass die Hauptnutznießer nicht die eigene Karriere, das Image der eigenen Firma, oder der projektfinanzierenden Organisation sind, sondern die betroffenen Tiere. Es muss abgeklärt werden, ob ein Ersatz von Tierversuchen oder mindestens eine Verbesserung im Sinne der 3R möglich ist. Alibiübungen oder kurzerhand auf Tierschutz umformulierte Projekte zahlen sich längerfristig nicht aus und zerstören die persönliche Integrität und damit die Vertrauenswürdigkeit solcher Studien.

2. Der wissenschaftliche Wert einer Validierungsstudie

Ein zweiter "Bär" erscheint in Form von faszinierenden "Modeströmungen" in der Wissenschaft. Wer sich mit seinen Projekten auf eine zu enge Vorstellung von Wissenschaftlichkeit (z.B. mit kurzfristigen, nur fachspezifischen Zielen) ausrichtet, könnte sich genau in die Richtung bewegen, wo die scharfen Klauen dieses "Bären" lauern.



W. W. KISTNER © 91



Wissenschaftliche Kriterien für die Validierung neuer und im besonderen alternativer Testmodelle wurden kürzlich an einem Workshop in der Schweiz zusammengestellt, intensiv diskutiert und publiziert (2, 3): "Anleitungen und Empfehlungen für die Planung und Durchführung von Validierungsstudien". Dabei wurde mir klar, wohin uns zu eng definierte wissenschaftliche Kriterien verleiten könnten. Ein erster Vorbehalt ist, dass die erwähnten Kriterien für Validierungen in der Toxikologie auf einer rein empirischen Grundlage entwickelt wurden, ein zweiter Vorbehalt, dass diese Erfahrungen vor allem bei der Prüfung der Mutagenität und Karzinogenität gewonnen wurden. Ein gewisses Verständnis der Giftstoffwirkung (z.B. auf die Erbsubstanz) wird dabei vorausgesetzt. In den meisten Fällen ist dies jedoch nicht vorhanden. Wie soll denn für solche Chemikalien eine Validierung durchgeführt werden? Ein dritter Vorbehalt ist beim Berechnen von Streubreiten und Wahrscheinlichkeiten zu machen. Implizit vorhandene Unsicherheiten einer Voraussage, also z.B. biologisch bedingte Empfindlichkeiten, sind durch grössere Testserien nicht aus der Welt zu schaffen. Sollen wir immer kompliziertere Verfahren für die Sicherheitsprüfungen entwickeln, um alle möglichen und denkbaren Fälle voraussagen zu können?

Die beiden erwähnten Berichte wollen ein allgemein anwendbares Verfahren zur Validierung von neuen Testverfahren erreichen. Eine wissenschaftliche Definition von Validierung kann aber nicht dadurch erreicht werden, indem man unzählige bisherige Validierungsversuche zusammenfasst. Ausserdem hat jede Validierungsstudie ihre gesonderten Zielvorstellungen bezüglich Testchemikalien (enge analoge Moleküle oder breites Spektrum), Empfindlichkeit (jede Schädigung oder nur die gravierendste soll erkannt werden), sowie Art des Screenings (auf pharmakologische Aktivität, auf bestimmte Organ-toxische Effekte oder auf rein zelluläre Zytotoxizität).

Während all dieser Diskussionen realisierte ich, dass die Vision einer vereinheitlichten Validierung ein Ding der Unmöglichkeit ist. Eine auf diese Weise "wissenschaftlich" abgesicherte Validierung ist so aufwendig, dass sie uns von der Arbeit an den 3R abhalten kann. Damit wird die Situation für Labortiere kaum verbessert. Ein Zuviel der Genauigkeit und Perfektion kann hier allzu leicht zum Verhängnis führen. Als brauchbares Resultat dieser Diskussionen

wurde immerhin klar, was als Voraussetzung einer Validierung abgeschlossen sein muss, nämlich die ganze Testentwicklung mit Standardisierung, Optimierung und Reproduzierbarkeit.

Meine persönliche Vorstellung für eine sinnvolle Validierung von in vitro-Modellen möchte ich in drei Empfehlungen fassen. Daraus könnten Einsichten entstehen, die uns dann vor Misserfolgen bewahren (*sic ursus*):

- in vitro-Paralleltests müssen auf allen Stufen bei laufenden in vivo-Tests zugelassen oder durchgesetzt werden.
- Alle bestehenden Daten und Methoden (in vivo und in vitro) müssen in frei zugänglichen Datenbanken leicht abrufbar sein.
- Innovative technische Entwicklungen müssen auf langfristiger Basis und durch grosszügige finanzielle Unterstützung gefördert werden.

3. Der gesellschaftliche Wert einer Validierungsstudie

Ein dritter "Bär" ist die Öffentlichkeit mit der Presse und ihrer politischen Macht. Dieser "Bär" ist meist nicht dort, wo man ihn erwartet; deshalb kann man ihn kaum umgehen. Man horche nicht nur, sondern schaue sich auch um, denn er ist erst hörbar, wenn es bereits zu spät ist.

Eine kritische Öffentlichkeit wird in den meisten Ländern, in denen ein ausgeklügeltes Testsystem für die Chemikaliensicherheit existiert, je länger je mehr nur noch Testvorschriften akzeptieren, welche

- eine drastische Einschränkung der Anzahl und Menge neuer, potentiell umweltschädigender Chemikalien;
- einen wesentlichen Beitrag zum Ersatz oder zur Verringerung von Tierversuchen leisten,
- den möglichen Entscheid "*Das Produkt ist unnötig*" miteinbeziehen.

Der letzte Punkt wird ein besonders brennendes Thema werden, da für ein "unnötiges" Produkt natürlich überhaupt keine Tests gemacht werden dürften. Es sollte gar nicht produziert werden - auch wenn Geld damit zu verdienen wäre. Hier ist eine "freie" Marktwirtschaft gefragt, welche sich durch ethische Fragen leiten lässt.



Ich glaube, die Toxikologen haben zu lange nicht gewagt, solche Themen offen anzugehen. Heutzutage stellt aber die Öffentlichkeit kritische Fragen über die Notwendigkeit von neuen Produkten und die dafür erforderlichen Sicherheitstests, entweder beim Durchsetzen von Umweltschutz- und Tierschutzgesetzen oder bei der Konsumentenentscheidung für "saubere" und "tierversuchsfreie" Produkte. Ich bin sicher, dass wir unsere Glaubwürdigkeit als Toxikologen und Wissenschaftler nur behalten, wenn wir sorgfältig auf die Öffentlichkeit und ihre gesellschaftlichen Forderungen achten. Ansonsten verwandelt sie sich in "BIG BEAR" und frisst uns auf, bevor wir es merken.

Christoph A. Reinhardt

- (1) 6th International Workshop on *in vitro* Toxicology (1990). Ein Grossteil der Beiträge werden publiziert in: *Toxicology In Vitro* Vol. 5, 1991 (C.A. Reinhardt & B.J. Blaauboer, eds.).
- (2) Amden Report (1990) *Report and recommendations of the CAAT/ERGATT workshop on the validation of toxicity test procedures*. Balls M, Blaauboer B, Brusick D, Frazier J, Lamb D, Pemberton M, Reinhardt CA, Roberfroid M, Rosenkranz H, Schmid B, Spielmann H, Stamatia A & Walum E. *ATLA* 18, 313-337 (1990).
- (3) OECD Environment Monograph (1990) *Scientific criteria for validation of in vitro toxicity tests*. By John M. Frazier. Org. Econom. Co-Operat. Develop. Environm. Monogr. Nr 36, 62 pp.