



## Reaktionen des Establishments auf Alternativmethoden

Gill Langley

The Dr Hadwen Trust for Humane Research  
6c Brand Street, Hitchin, Herts, SG5 1HX, England

Die systematische Entwicklung von Ersatzmethoden zum Tierversuch hat eine kurze Geschichte. Mit ihrem zukunftsweisenden Werk "The Principles of Humane Experimental Technique" haben Russell und Burch dafür erstmals ein vollständiges Konzept entwickelt (1). Umstellungen vom Tierversuch auf in vitro-Techniken hat es schon vorher gegeben, jedoch nur aus praktischen, nicht aus ethischen Erwägungen.

Die ethische Motivation aber ist wesentlich. Wo sie fehlt, wo wissenschaftliche Standards oder Zeit- und Geldfragen die einzigen treibenden Kräfte zur Entwicklung humaner Forschungsmethoden bilden, kann dies wohl in einigen beschränkten Bereichen zu Fortschritten führen (so auf bestimmten Gebieten der Toxikologie), aber nur in einer quasi zufälligen und unkoordinierten Art und Weise. Doch selbst da wird das Potential für tierversuchsfreie Tests möglicherweise nicht erkannt und qualvolle Tierversuche können jahrzehntelang unverändert weiter durchgeführt werden. In der Forschung werden Alternativmethoden dann angewendet, wenn sie allgemein wissenschaftlich akzeptiert worden sind (beispielsweise Krebsforschung auf Zellbasis).

Ohne eine breit abgestützte Politik, gegründet auf die ethische Verpflichtung den Tierversuch zu ersetzen, verläuft dieser Prozess zwangsläufig fragmentarisch und langsamer als nötig. Die Antivivisektions-Bewegung und die Organisationen für humane Forschung haben viel getan, um die dafür die notwendigen Anreize zu schaffen, einerseits durch finanzielle Unterstützung des neuen Forschungszweiges, andererseits durch Verbreitung der Einsicht, dass viele Tierversuche unzulänglich sind und ein neuer Forschungsansatz daher geboten ist.

Die Öffentlichkeit glaubt, dass die Wissenschaft eine vorausschauende, den Fortschritt fördernde Tätigkeit des menschlichen Geistes sei. Ist es da nicht überraschend, dass Wissenschaftler sich lange damit begnügten, Tierversuche durchzuführen, die gemäss eigenem Urteil weder zuverlässig waren noch reproduzierbare Resultate lieferten? Der LD 50-Test (in Gebrauch seit 1927) und der Draize-Augenreiztest (seit 1944) sind dafür sprechende Beispiele.

Ernsthafte Bemühungen, die Testgewohnheiten zu ändern, gibt es erst seit Mitte der siebziger Jahre. Damals sorgten verschiedene Tierschutzorganisationen in der Öffentlichkeit für Beunruhigung. In der Folge begannen die Behörden sich um die Fragwürdigkeit der Tests zu kümmern, weiter aber geschah nichts. Doch 1980 nahmen gut informierte Tierversuchsgegner den LD 50-Test erneut aufs Korn, sie zogen das öffentliche Interesse auf die Qualen der Versuchstiere und auf die Unzuverlässigkeit der Methode. Seitdem herrscht eine ängstliche Eile. In Europa wie auch in Amerika wurde angestrengt nach Alternativen mit Zell- oder Organkulturen geforscht. Inzwischen haben auch die Toxikologen ihre Sprachlosigkeit überwunden. Sie gaben öffentlich zu, dass der klassische LD 50-Test nicht unbedingt brauchbar sei. Auch entdeckten sie, dass sie in der Lage sind, den Test durch die Verwendung von weniger Tieren und niedrigeren Dosen zu verfeinern. Der approximative LD 50-Test und der Limit-Test aber sind Verfeinerungen, die auch schon zwanzig Jahre früher möglich gewesen wären. Seit 1987 wird der klassische LD 50-Test von den Registrierbehörden (zum Beispiel von der amerikanischen Food and Drug Administration FDA) nun auch nicht mehr vorgeschrieben.

### *Mangel an Phantasie*

Von der Begeisterung eines Russell und Burch für humane Forschungsmethoden vor nunmehr bald 30 Jahren ist bei den meisten Wissenschaftlern bislang immer noch wenig zu spüren.

Teilweise kann dieser Mangel an Fortschrittsfreudigkeit einem Trugschluss, der "Ähnlichkeits-Philosophie", zugeschrieben werden. Diese geht davon aus, dass Tiere, die uns sehr ähnlich sind, die uns somit entwicklungsge-

schichtlich nahe stehen, die besten Modelle für spezifische Toxizitätsstudien abgeben. Die Aehnlichkeits-Enthusiasten übersehen aber, dass ein Organismus, der am Stammbaum der Evolution weit unter uns steht, ja selbst eine Zellkultur viel empfindlicher reagieren kann, wenn es darum geht, ein bestimmtes Problem zu lösen.

Ein Beispiel für geringe Aehnlichkeit aber hohe Empfindlichkeit ist die Verwendung von Bakterien im Ames-Test zur Bestimmung des mutagenen Potentials von Substanzen für den Menschen. Der Ames-Test wurde 1971 in den USA entwickelt und später als Vortest für Karzinogenität eingesetzt. Dadurch konnte die Zahl der Langzeit-Karzinogenitätsversuche mit Nagern herabgesetzt werden. Ratten und Mäuse galten als Modelle mit relativ hohem Aehnlichkeitsgrad für den Menschen, ihre Verwendung in diesen Tests war daher für die Wissenschaftler gerechtfertigt, und die Resultate wurden als verlässlich angesehen. Dieser Glaube kam erst 1983 ins Wanken, als mit einer statistischen Uebersicht nachgewiesen wurde, dass der Aussagewert der Testresultate unter 50 Prozent lag (2). 1984 ergab eine weitere Studie einen Aussagewert von 46 Prozent (3). Die Aehnlichkeits-Philosophie erwies sich somit auf diesem Gebiet als unbrauchbar. Bakterien, Hefe und menschliche Zellen hingegen könnten sich als Testmodelle mit einem höherem Empfindlichkeitsgrad und einer besseren Treffsicherheit erweisen.

### *Trägheit und orthodoxes Denken*

Martin Fettman, Tierarzt und Berater der International Foundation for Ethical Research, einer Gründung amerikanischer Tierversuchsgegner, befasste sich 1988 in einer Publikation (4) mit den psychologischen Barrieren der Wissenschaftler, die einer Veränderung im Wege stehen:

”Sicherheitsdenken - (wenn der Status quo funktioniert, warum nicht daran festhalten?), Abneigung gegen einen Wechsel - (es ist schwierig Neues zu erlernen), Zynismus - (mit der neuen Technologie werden möglicherweise alte Probleme nur durch neue ersetzt) und Angst vor Misserfolgen - (die neue Methode könnte sich doch als ungenügend erweisen, ich selber könnte mich als ungenügend erweisen oder meine Kollegen könnten denken, ich genüge nicht mehr).”

Als Beweis für die Trägheit der wissenschaftlichen Welt und der Behörden sowie für ihren Widerstand gegen Veränderungen mögen uns folgende Beispiele dienen.

Dr. Charles (Gesundheitsamt), offizieller Berater der britischen Regierung in Gesundheitsfragen, vertrat 1953 die Meinung, der Meerschweinchentest sei die einzige Methode, um Tuberkulose (TB) sicher zu diagnostizieren. Bei diesem Test werden den Tieren Zellproben von TB-verdächtigen Patienten eingespritzt um festzustellen, ob sie die Infektion entwickeln. Damals war es üblich, in Ergänzung zum Meerschweinchentest auch eine Zellkulturmethode zu verwenden. Der Meerschweinchenverbrauch betrug zu jener Zeit über 80 000 Tiere pro Jahr. Fast zwanzig Jahre später, 1972, gab das Tuberculosis Reference Laboratory (TRL), eine Abteilung des öffentlichen Gesundheitsdienstes am Universitätsspital von Wales, bekannt, die Zellkulturmethode sei erfolgreicher als der Tierversuch und empfahl, auf diesen künftig zu verzichten (5).

Dies hätte eigentlich zu einem allmählichen und schliesslich gänzlichen Verschwinden der Tiertests führen müssen. Doch dessen ungeachtet wurde 1986 - also nochmals 14 Jahre später - bekannt, dass in der Abteilung für medizinische Mikrobiologie des London Hospital neben der Zellkulturmethode noch immer routinemässig Meerschweinchen zur Tuberkuloseprüfung verwendet wurden. Zwischen 1981 und 1985 waren es 677 Tiere. Die detaillierten Testprotokolle liessen erkennen, dass die beiden Tests in 96 Prozent der Fälle identische Resultate erbracht hatten. Nur in einem einzigen Fall hatte der Meerschweinchenversuch Daten mit zusätzlichem Nutzen für die Kliniker geliefert. Das Spital gab den Test schliesslich auf.

Aehnliches lässt sich aus der Geschichte der Polio-Vakzine berichten. 1949 war entdeckt worden, dass das Virus in Zellkultur gezüchtet werden konnte. T.H. Weller, einer der Entdecker, der dafür den Nobelpreis erhalten hatte, empfahl die Verwendung von menschlichen Geweben anstelle von Affengewebe. Das mit gutem Grund: Eine gefährliche Gattung unbekannter Polioviren könnte von den artfremden Affenzellen möglicherweise nicht als aggressiv für den Menschen erkannt werden. Eingefangene wilde Affen sind zudem immer Träger von potentiell gefährlichen Viren. Sein Ratschlag wurde aber in den Wind geschlagen, grösstenteils aus Bequemlichkeit, weil



in den Laboratorien gerade genügend Affen zur Verfügung standen. So kam es, dass die Viren jahrelang in Primärzellkulturen aus Affennierenzellen gezüchtet wurden, um die Vakzine zu produzieren. Praktisch bedeutete dies, dass eine enorme Anzahl von Affen wegen ihrer Nierenzellen getötet werden mussten.

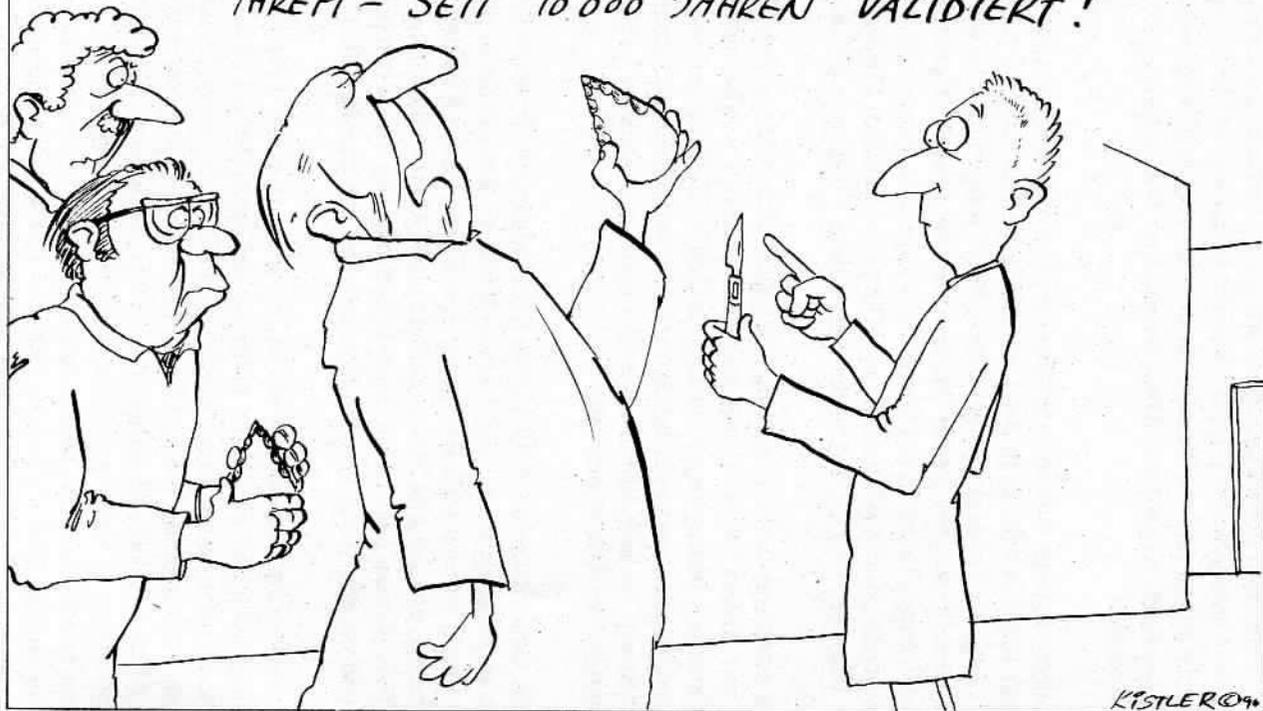
Schätzungen zufolge sind in den Jahren 1955 bis 1976 ein bis zwei Millionen Affen aus freier Wildbahn in den Laboratorien allein für die Produktion und Prüfung des Poliovakzins gestorben. Nicht mitgezählt sind die Tiere, die während des Einfangens getötet wurden oder während der Gefangenschaft, auf dem Transport oder in der Quarantäne zugrunde gingen. Hinzu kommt, dass zwischen 30 und 80 Prozent der Affennierenkulturen ausgeschieden werden mussten, weil sie vermutlich gefährliche Virusarten enthielten.

Erst die zunehmende Verknappung geeigneter Affenarten in den Siebzigerjahren war Anlass für ein Umdenken. Man entdeckte wieder, dass die Viren unter günstigen Bedingungen für längere Zeit in Kulturen aus menschlichen Diploidzellen gezüchtet werden können. Wellers Empfehlungen wurden nach nunmehr dreissig Jahren akzeptiert und das unsägliche Leiden von Millionen wilder Affen hörte auf.

Doch die Geschichte der Poliovakzine liefert uns noch ein weiteres Beispiel für den verzögerten Ersatz von Tierversuchen. Es betrifft die Serumprüfungen. Dazu wurden während langer Zeit kleine Tiere - Kaninchen, Meerschweinchen, erwachsene Mäuse und säugende Mäusemütter - verwendet. Diese Tests wurden des öfteren doppelt, nämlich von den Serumproduzenten selber und nachher noch von den Kontrollbehörden durchgeführt.

Frank Perkins, ein Beamter der WHO, bemerkte zu dieser Praxis: "Ich habe noch nie gehört, dass ein Serum aufgrund der Versuche mit kleinen Labortieren als unrein erkannt worden ist. 1962 produzierten 23 Laboratorien orale Poliomyelitis-Vakzine, heute (1980) sind es insgesamt 11 Laboratorien. Wenn wir davon ausgehen, dass in den vergangenen 20 Jahren durchschnittlich 15 Laboratorien pro Jahr daran beteiligt gewesen sind, und wenn wir annehmen, dass jedes Labor im Schnitt 10 Serumchargen herstellte, so kommen wir auf die Zahl von 120'000 verbrauchten Mäusen, 60'000 säugenden Mäusen, 30'000 Meerschweinchen und 60'000 Kanin-

...MAG SEIN... ABER UNSER INSTRUMENT IST - IM GEGENSATZ ZU IHREM - SEIT 10'000 JAHREN VALIDIERT!



KISTLER©90



REFINE

KISTLER

DESIGN



chen, ohne dass irgendetwas zur Sicherheit der Vakzine beigetragen worden ist. Bei dieser Sachlage sollte doch wenigstens die Notwendigkeit von Kontrolltests durch die Behörden entfallen" (6).

Glücklicherweise empfahl die WHO 1982, auf Tiertests für die Serumprüfung ganz zu verzichten, falls die Viren für die Vakzineproduktion aus menschlichen Diploidzellen gewonnen worden sind.

### *Unangemessene Erwartungen*

Eine weitere Hürde für die Anerkennung tierversuchsfreier Ersatzmethoden schaffen traditionelle Wissenschaftler mit der Forderung, die neuen Verfahren müssten bessere Daten erbringen als die Tierversuche, bevor man diese ersetzen könne. Dieses Beharren auf wissenschaftlicher Bewertung bedeutet eine Missachtung aller tierschutz-ethischen Bedenken. Wissenschaftler, die jahrelang fröhlich unzuverlässige Tierversuche akzeptiert haben, sollten doch den guten Willen aufbringen, humane Alternativmethoden, die mehr oder weniger gleichwertige Resultate liefern, anzuerkennen.

Alle Tests sind ja wissenschaftliche Kompromisse, aber wenigstens sind humane Verfahren nicht auch noch ethische Kompromisse.

Es scheint, dass neue Techniken mehrere Phasen der Anerkennung durchlaufen. Zunächst macht sich mitunter Feindseligkeit gegen das Neue breit. Es werden dann etwa mehr Daten verlangt und extra Validierungen vorgenommen. Die Latten werden höher gelegt, damit bessere Resultate erzielt werden müssen. Möglicherweise wird eine neue Methode zunächst jahrelang als brauchbare Ergänzung zu Tierversuchen verwendet, bevor sie prinzipiell als Alternativmethode akzeptiert wird. Für gewöhnlich führen zeitliche und finanzielle Vorteile schliesslich zur Anerkennung. "Widerstandsnischen" können sich aber weiterhin erhalten, sie werden erst überwunden, wenn man öffentlich auf sie aufmerksam macht.



## In die Zukunft

Es gibt mehrere Wege, um die Erfolgsquote der Alternativforschung zu verbessern. Finanzielle Mittel sind natürlich wesentlich. Die Regierung sollte ein koordiniertes Förderungsprogramm aufstellen und dafür eine ausreichende Finanzierung sichern. Doch Geld allein genügt nicht, von entscheidender Bedeutung ist die richtige Einstellung. Wenn die allgemeine Geisteshaltung, die ich beschrieben habe, so bleibt wie sie ist, wird sie von keiner Summe Geldes überwunden werden. Da hilft nur eine andere Erziehung. Die Wissenschaftler müssen geschult werden, die ethische Dimension ihrer Arbeit wahrzunehmen und Fragen der Methodik aus einer umfassenderen Betrachtungsweise zu beurteilen. Sie sollten sich dazu bereit finden, humane Techniken zu akzeptieren, die mehr oder weniger gleichwertige Resultate liefern wie die Tierversuche. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit muss verbessert werden, damit Alternativen leichter fachübergreifend Anerkennung finden. Die Industrie sollte ihren hauseigenen Forschern mehr Offenheit gestatten, damit Doppelversuche ausgeschaltet werden können. Registrierbehörden schliesslich sollten Anstrengungen unternehmen, um das Potential validierter Ersatzmethoden besser einschätzen zu können. Die Angst vor Neuem muss überwunden werden. Das Establishment muss die durch Tierversuche erzeugte Illusion von Sicherheit durchschauen und den versuchstierfreien Test als neue Zielvorgabe anstreben.

## Literatur

1. Russell, WMS: Burch, RL. (1959) *The Principles of Humane Experimental Technique*, London: Methuen
2. Salsburg, D. (1983) The Lifetime Feeding Study in Mice and Rats - An Examination of its Validity as a Bioassay for Human Carcinogens, in *Fundamental and Applied Toxicology*, vol. 3, pp 63-67
3. Di Carlo, FJ. (1984) *Drug Metabolism Reviews*, 15 409
4. Fettman M. (1988) Alternatives: A Delicate Subject Among Scientists, in *The AV Magazine*, Vol. LXXXXVI no. 6, p 13
5. Marks, J. (1972) Ending the Routine Guinea Pig Test, in *Tubercle*, vol. 53, pp 31-34
6. Perkins, FT. (1980) Risks and Gains Associated with Vaccination, in *Developments in Biological Standardisation*, vol. 46, pp 3-13.

Gill Langley: Establishment Reactions to Alternatives. In: *THE STATUS OF ANIMALS, Ethics, Education and Welfare*, edited by David Paterson and Mary Palmer. Published on behalf of the Humane Education Foundation by C.A.B. INTERNATIONAL  
Zusammenfassung und Uebersetzung: Susi Goll, FFVFF