



Bericht

Neue Teststrategien bei Avon, Mary Kay und Noxell

Avon

Als erster bedeutender Hersteller von Kosmetika gab *Avon Products, Inc.* am 22. Juni 1989 bekannt, dass die Firma künftig vollumfänglich auf Tierversuche zur Risikoabschätzung von Produkten verzichten werde. *Avon* ist seit nunmehr acht Jahren in die Erforschung von Alternativmethoden involviert. Das Unternehmen hat das *Johns Hopkins Center for Alternatives to Animal Testing* in Baltimore und die englische Stiftung FRAME (Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiment) finanziell unterstützt, sowie ein hauseigenes Zell-Labor unterhalten. *Avon* hat ein neues System entwickelt, um die Produktesicherheit zu garantieren. Sie stützt sich dabei auf Alternativmethoden, auf klinische Prüfungen am Menschen und auf eine umfangreiche computerisierte Datenbasis. *Avon* hat gute Resultate mit dem *Eytex*, einer in vitro-Ersatzmethode zum Augenreiztest nach Draize erzielt. Zudem führt die Firma dermatologische Versuche durch, um die Auswirkungen der Produkte auf die Haut zu prüfen.

Das Rückgrat für die Neuerung ist aber die breite und vielschichtige Datenbasis über eine grosse Anzahl von Rohstoffen und kosmetischen Rezepturen. Diese Datenbank enthält Informationen über Resultate aus klinischen Versuchen, aus Tierversuchen und verschiedenen in vitro-Tests. Sie ermöglicht es so den hauseigenen Toxikologen, Risiken oder Gefahren bei neuen Produkten mit hoher Wahrscheinlichkeit zu ermitteln. *Avon* will zwar selber keine Tierversuche mehr durchführen oder in Auftrag geben, wird aber neue Inhaltsstoffe nur dann verwenden, wenn ihr ausreichendes toxikologisches Datenmaterial zur Verfügung steht, sei es vom Hersteller oder durch die wissenschaftliche Literatur.

Das *Avon*-Programm wurde von einer aussenstehenden Expertengruppe untersucht und sehr positiv beurteilt. Ihr gehörten ein Toxikologe, ein Augenarzt und ein Dermatologe an. Die Firma hat ihre Teststrategie auch der zuständigen amerikanischen Registrierbehörde FDA (Food and Drug Administration) unterbreitet. FDA reagierte ebenfalls zustimmend und



befand das Programm sei ausreichend, um die Produktesicherheit zu garantieren, vorausgesetzt allerdings, dass es mit aller Sorgfalt befolgt werde.

Mary Kay

Im Mai 1989 erliess *Mary Kay Cosmetics, Inc.* ein Moratorium für alle Tierversuche zur Risikoabschätzung von neuen Produkten. Während dieses auf unbestimmte Zeit dauernden Moratoriums will das Unternehmen die Brauchbarkeit verschiedener Alternativmethoden überprüfen. Zu diesem Zweck errichtet es ein hauseigenes Zell-Laboratorium, das diverse in vitro-Tests auf ihre Verwendbarkeit hin untersucht. Gleichzeitig wird ein neues dermatologisches Prüfverfahren, "Testskin" genannt, ausprobiert. Ein wissenschaftliches Beratergremium, bestehend aus einem Augenarzt, einem Dermatologen und einem Toxikologen, überwacht das Prozedere der Einführung von verfügbaren Alternativmethoden zur Risikoabschätzung. Von speziellem Interesse sind die Phototoxizität, die orale Toxizität, die Gefahr von Allergien und von Aknebildung. Nach Abschluss dieser Untersuchungen wird *Mary Kay Cosmetics* vor die Wahl gestellt, auf Tierversuche entweder ganz zu verzichten oder aber sie wenigstens zu verfeinern und den Tierverbrauch herabzusetzen. Es darf allerdings bezweifelt werden, ob *Mary Kay* je in die Lage kommen wird, Tierversuche wieder einzuführen, ohne damit heftige Reaktionen in der Öffentlichkeit auszulösen.

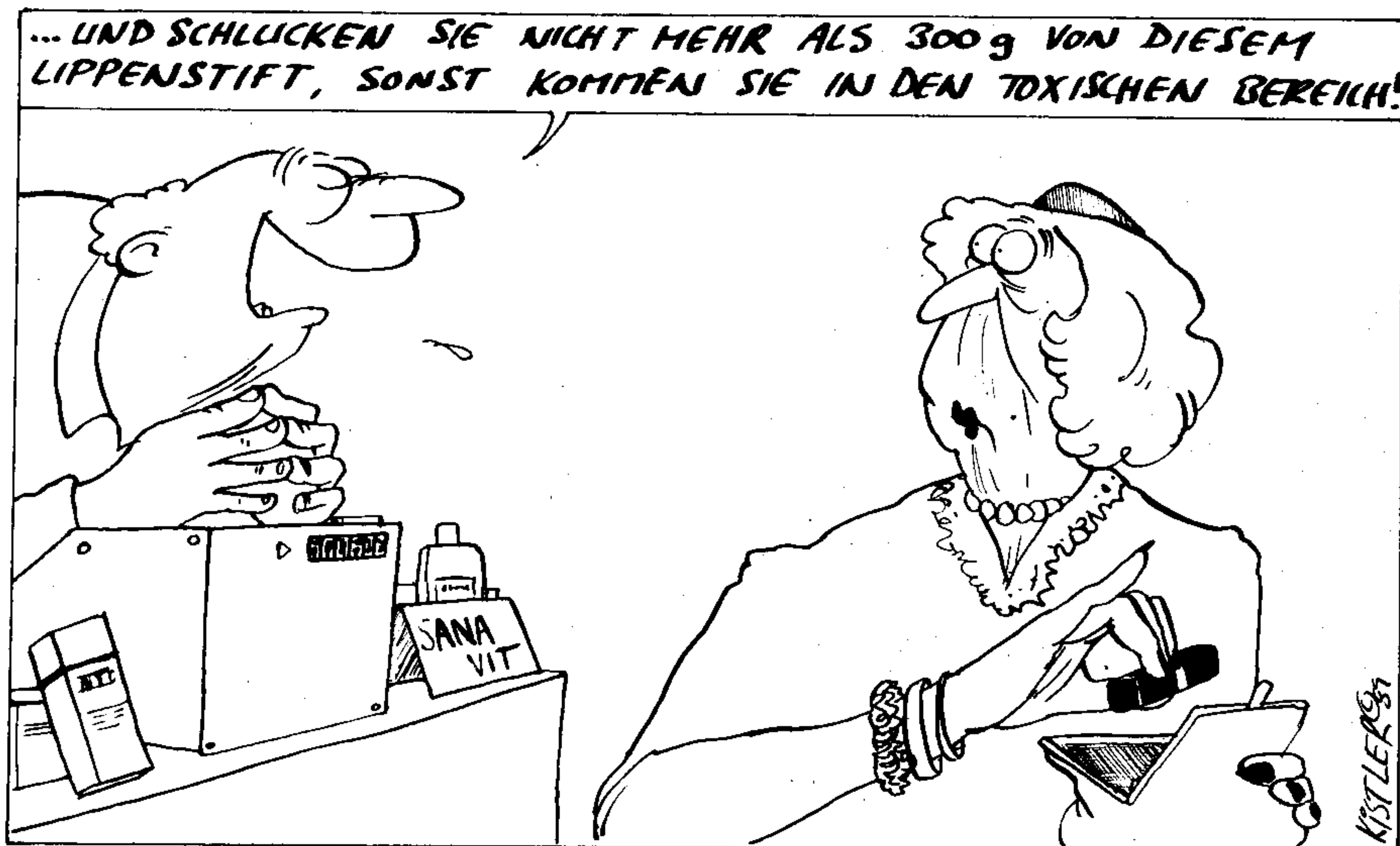
Noxell

Die *Noxell Corporation* ihrerseits probiert es mit einer etwas vorsichtigeren Annäherung an Alternativmethoden. Bis jetzt hat die Firma noch kein Ende der Tiertests angekündigt, obwohl dies gelegentlich durch die Medien verbreitet wurde. *Noxell* hat sich vor allem mit der *Agarose Diffusion Method* (ADM) befasst, einer Alternativmethode, die sie als für ihre Zwecke geeignet erachtet. Sie testet aber auch andere in vitro-Systeme aus. Die Firma erstrebt keinen kompletten Ersatz des Tierversuchs, plant aber eine Reduktion des Tierverbrauchs durch eine neue Testbatterie. *Noxell* hat ihr Programm ebenfalls der FDA unterbreitet, aber noch keine klare Antwort bekommen, ob die Behörde damit einverstanden ist.

Zukunftsansichten

Diese drei Beispiele zeigen mögliche Konzepte bei der Suche nach neuen Teststrategien auf. Das Programm von Avon wird innerhalb der kosmetischen Industrie kaum zu verallgemeinern sein. Vermutlich kann es vorderhand nur von einer Firma mit einer ähnlich umfangreichen Datenbasis nachgeahmt werden. Die Stellungnahme und Haltung der Sicherheitsbehörden gegenüber in vitro-Testprogrammen und individuellen Alternativtechniken wird wahrscheinlich kritisch bleiben, auch beim Aufzeigen eines realistischen und befriedigenden Weges zur kommerziellen Weiterverbreitung von Alternativmethoden. Denn es steht ausser Zweifel, dass Avon und - in etwas geringerem Masse - auch Mary Kay und Noxell die Schwelle zum Tierversuch stark erhöht haben.

Aus "The Alternative Report", Vol.1, Number 2, July/August 1989. Editor: Andrew N. Rowan, published by the Center for Animals and Public Policy, Tufts School of Veterinary Medicine, N. Grafton, MA. USA. Uebersetzung: Susi Goll, FFVFF





Aufgaben des ersten holländischen Lehrstuhls für Tierversuchs-Fragen

Tjard de Cock Buning
Universität Leiden, Holland

Auf Anfrage der Redaktion des Periodikums *Alternativen zu Tierexperimenten* beschreibe ich die Entstehung, Position und Aufgabenstellung dieses speziellen Lehrstuhls.

Der Lehrstuhl für Tierversuchs-Fragen wurde nach einer zwanzigjährigen Debatte zwischen Tierschutzgruppen und Universitäten gegründet. Zuletzt entschied der Minister für Wissenschaft und Erziehung, Dr. A. Pais, dass die traditionsreiche staatliche Universität Leiden der beste Ort für die Aufnahme wissenschaftlicher Arbeiten zu den Kontroversen zwischen Tierschützern, Industrie und Wissenschaftlern sei.

Eine Kommission, paritätisch mit Experimentatoren und Tierschützern besetzt, erarbeitete das Anforderungsprofil für diese besondere Teilzeit-Professur. Die Leit-Idee dabei war, jemanden zu finden, der sowohl von den Befürwortern als auch von den Gegnern von Tierversuchen akzeptiert würde. In der Evaluation nach einer offenen Ausschreibung passten die angewandten Kriterien anscheinend am besten auf mich, obwohl ich noch nie in diesem Gebiet publiziert hatte. Mein Studiengang stimmte (zufälligerweise) sehr genau mit dem von der Kommission erarbeiteten Profil überein. Neben meiner Doktorarbeit in Verhaltenswissenschaften und Neuro-Physiologie studierte ich Psychologie (Grundlagen der Schmerzempfindung und -behandlung) und wurde zu der Zeit Vizedirektor der Stipendien-Abteilung für Biologie der *Dutch National Science Foundation*. Die Tatsache, dass ich nie über die Problematik der Tierversuche publiziert hatte, machte meine Position sicher weniger kontrovers als diejenige anderer Kandidaten.

Der Ruf, den diese Professur heute genießt, läßt sich aus der Integration in die Lehrpläne und die Aufsichts-Kommissionen ersehen. Nebst einer Vorlesung über Ethik für Studierende der Biomedizin an der medizinischen Fakultät von Leiden beteilige ich mich mit einem eintägigen Seminar über Ethik am dreiwöchigen, landesweit obligatorischen Kurs für Studierende der Biomedizin und für Tierexperimentatoren. Auf Einladung der holländischen



Vereinigung der Experimentatoren (*Dutch Society of License Holders for Animal Experiments*) entwarf ich einen eintägigen Kurs für Ethik-Kommissionen, der jetzt sechs Mal pro Jahr durchgeführt wird. Für EURONICHE (*European Network of Individuals and Campaigns for Humane Education*) machte ich einen eintägigen Workshop für interessierte Studierende, welche die Technik des konstruktiven Dialogs in moralischen Fragen und Antworten in polemisch geführten Diskussionen - vor allem mit Vorgesetzten - lernen wollten.

Zahlreiche Preisgerichte für Alternativmethoden haben mich um meine Beurteilung gebeten, so auch das *Grant Committee on Alternatives for Animal Experiments* der *Dutch National Science Foundation*. An der Universität Leiden bin ich Berater der Ethik-Kommission. Diese Kommission war die erste dieser Art in Holland (heute verfügt praktisch jede Forschungs-Institution über eine), sie hat - auch ein Novum - letztes Jahr zwei Laien als Mitglieder aufgenommen. Einer dieser Laien ist aktiv im Tierschutz engagiert. Nach der Revision wird das künftige holländische Gesetz über Tierexperimente die Mitarbeit von Laien in solchen Kommissionen obligatorisch erklären.

Auf dem universitären Sektor haben sich drei andere Teilzeit-Professoren und Prof. Dr. van Zutphen (Laboratory Animal Science, University of Utrecht) in einer nationalen Arbeitsgruppe zu Tierversuchsfragen zusammengeschlossen, um für sich und die Doktoranden ein Netzwerk für einen stimulierenden Gedankenaustausch zu schaffen. Um diese Idee noch weiter auszubauen, habe ich eine europäische Gruppe für Tierversuchs-Fragen ins Leben gerufen. Letztes Frühjahr wurden Einladungen an Kollegen mit Doktoranden in der Biomedizin verschickt. Im Herbst sollen dann die Adressen und die Forschungsgebiete aller, die geantwortet haben, publiziert werden. Wer noch nicht angefragt worden ist und sich beteiligen möchte, ist gebeten, sich mit mir in Verbindung zu setzen¹.

Prof. Dr. Tj. de Cock Buning
Rijks Universiteit Leiden
Faculteit der Geneeskunde
P.O. Box 9604
2300 RC Leiden, The Netherlands

¹ Bitte mit dem Autor auf Holländisch oder Englisch korrespondieren.
Übersetzung dieses Beitrags: Daniel Keller



Aufbau der Dienststelle Tierversuche und Alternativmethoden im Bundesamt für Veterinärwesen

In der Öffentlichkeit wird die Diskussion über die Notwendigkeit von Tierversuchen breit und zunehmend intensiver geführt. Aus ethisch-moralischen Gründen ist eine Mehrheit der Ansicht, dass Versuche am Tier weiter reduziert werden müssen. Dass man deshalb auf neue wichtige wissenschaftliche Erkenntnisse nicht verzichten will und dass dadurch keine erhöhten Risiken für die Bevölkerung entstehen dürfen, verdeutlicht die Wichtigkeit des praktischen Einsatzes von Alternativmethoden zu Tierversuchen. Die zukünftigen, gemeinsamen Anstrengungen der Wissenschaftler, des Tierschutzes und der Behörden müssen dahin gehen, neben weiterer Forschung in diesem Bereich Wege zu finden, die vielfältigen Ansätze zu Alternativen zu koordinieren und in die Praxis umzusetzen.

„Tierversuche sind auf das unerlässliche Mass zu beschränken“, schreibt das schweizerische Tierschutzgesetz vor. Damit ist für den staatlichen Tierschutz die Aufgabe verbunden, sich für den Abbau von Tierversuchen und somit auch für die Förderung und insbesondere für die Einführung von Alternativmethoden einzusetzen.

Die Forderung, beim Bund eine Dokumentationsstelle einzurichten, welche Informationen über Tierversuche und Alternativmethoden sammelt und bearbeitet, ist Gegenstand eines parlamentarischen Vorstosses und ein zentraler Punkt der hängigen Initiative „Weg vom Tierversuch“ des Schweizer Tierschutzes. Dem Bundesamt für Veterinärwesen wurde 1988 eine Stelle bewilligt, so dass mit der Planung einer Dienststelle zu diesem Zweck begonnen werden konnte. Wie die Bezeichnung Alternativmethoden zu Tierversuchen schon aussagt, lassen sich Alternativen nicht getrennt vom Tierversuch behandeln, da sich ihre Güte daran misst, wie geeignet sie sind, einen Tierversuch zu ersetzen. Handelt es sich um Reduktions- und Verfeinerungsbestrebungen, ist es umso wichtiger, dass man auf genügend Kenntnisse und Informationen über Tierversuche und ihre Durchführung zurückgreifen kann. Deshalb umfasst das Arbeitskonzept den gesamten Bereich - Tierversuche und Alternativmethoden.



Die Zielsetzung der Dienststelle ist es, spezifische Informationen über Tierversuche sowie über Alternativmethoden in der aktuellen Forschung im In- und Ausland zu sammeln und aufzuarbeiten, um Möglichkeiten für den Ersatz oder die Reduktion von Versuchen, die Verminderung der Belastung der Tiere sowie für Verbesserungen in der Versuchstierhaltung aufzuzeigen. Den kantonalen Bewilligungsbehörden, der Eidgenössischen Kommission für Tierversuche, aber auch Wissenschaftlern soll die Dienststelle für Auskünfte über Sachfragen oder Tierversuchsmodelle zur Verfügung stehen. Mit Richtlinien und Informationsschriften zu einzelnen Problemkreisen, wie z.B. Herstellung von monoklonalen Antikörpern, wird einerseits aktiv über bestehende Alternativen oder Verbesserungen informiert, andererseits soll dadurch zum einheitlichen Vollzug der Tierschutzgesetzgebung in den Kantonen beigetragen werden. In diesem Zusammenhang ist auch anzustreben, vermehrt Ausbildungskurse und Informationsveranstaltungen anzubieten.

Der internationalen Zusammenarbeit und dem Informationsaustausch mit den entsprechenden Einrichtungen kommt ein hoher Stellenwert zu, da Doppelspurigkeiten vermieden werden sollten, und da im Bereich der Entwicklung und Prüfung von Medikamenten und anderen Stoffen eine Harmonisierung der Prüfvorschriften Voraussetzung für den wirkungsvollen Abbau von Tierversuchen ist. Der Kontakt zur ZEBET (Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden) in Berlin wurde aufgenommen, um die Möglichkeiten einer Zusammenarbeit zu diskutieren.

Zu den weiteren Aufgaben wird das Erstellen der Jahresstatistik über Tierversuche gehören, die den Anforderungen des "Europäischen Übereinkommens zum Schutz der zu Versuchen oder anderen wissenschaftlichen Zwecken verwendeten Wirbeltiere" des Europarates genügt und die teilweise über diese hinausgeht. Vor allem sollen auch die nichtbewilligungspflichtigen Versuche ausführlicher erfasst werden. Überdies ist eine detailliertere Statistik im Sinne einer grösseren Transparenz im Bereich Tierversuche anzustreben.



Daten über Alternativmethoden sollen nicht möglichst breit, sondern themenorientiert erhoben werden. Erfahrungen in Deutschland haben gezeigt, dass das reine Dokumentieren von publizierten Artikeln zum Thema, ohne dass diese Information aufgearbeitet wird, wenig zum vermehrten Einsatz dieser Methoden beiträgt.

Um die skizzierten Aufgaben effizient angehen zu können, ist es notwendig, eine Datenbank aufzubauen, in welcher Informationen verschiedener Art gespeichert werden können, nämlich über durchgeführte Tierversuche und Alternativmethoden, über Forschungsarbeiten und ihre Beurteilung sowie über Sekundärliteratur.

In der Tierschutzgesetzgebung sind weder Regeln zur Beurteilung von Alternativmethoden formuliert, noch ist ein Anerkennungsverfahren festgelegt worden. Die Dienststelle wird sich in ihrer Arbeit dafür einsetzen, dass Kriterien diskutiert werden und ein Verfahren ausgearbeitet wird, um Alternativen Anerkennung zu verschaffen. Wann und in welchem Umfang die Dienststelle die beschriebenen Aufgaben erfüllen kann, wird wesentlich davon abhängen, wie viele Personen dafür zur Verfügung stehen werden. Das gegenwärtig bestehende, auf Schwerpunkte ausgerichtete Arbeitskonzept dürfte mit drei Personen zu verwirklichen sein.

Regula Vogel

Bundesamt für Veterinärwesen, Liebefeld-Bern

Genetic Variants of Farm Animals as Biomedical Models

Schweizerische Gesellschaft für Genetik, 7. Oktober 1988

In einführenden Worten wies *V. Pliska*, ETH Zürich, kurz auf die Problematik von Tiermodellen im allgemeinen hin. Nicht nur, dass eine direkte Übertragung der Ergebnisse auf Menschen oft nicht möglich sei, sondern auch hinsichtlich der ethischen Frage. In der Schweiz sei man schon einmal nur knapp an einem Verbot von Tierversuchen vorbeigekommen. Es sei nun an der Forschung, überzeugender darzustellen, warum Experimente am Tier oft notwendig sind. Im am Schluss erwähnten Buch nimmt *V. Pliska* ausführlich zum Wert des Tiermodells an sich (Beispiele) und zum Stress als biologisches Phänomen Stellung.

G. Stranzinger, ETH Zürich, wies in seinem Vortrag zur Genkartierung vor allem auf die vergleichende Mutationskartierung hin. Sie werde in Zukunft wahrscheinlich mehr Bedeutung erlangen, da inzwischen bekannt ist, dass grössere Chromosomenregionen zwischen sehr unterschiedlichen Arten (zB. Maus, Rind, Mensch) eine identische Reihenfolge von bestimmten Gensequenzen aufweisen. *A. C. Bynen*, Utrecht, verglich den Cholesterol-Metabolismus beim Schwein, Kalb, Kaninchen, Ratte, Hund und Affe und stellte z.T. grosse Speciesunterschiede fest. Er sucht zur Zeit ein Tiermodell, da das Risiko einer Herzkranzgefässerkrankung eng mit der Cholesterolkonzentration zusammenhängt. Steigende Cholesterolkonzentration im Blut erhöht die Gefahr einer Erkrankung.

Nach einer kurzen Pause stand das Phänomen Stress im Mittelpunkt. *J. Hari*, Basel, schilderte im wesentlichen Ergebnisse aus seiner Dissertation (Hypophysen-Nebennieren-Achse bei fetten, stressresistenten und mageren, stressempfindlichen Schweinen, Diss ETH Zürich, Nr. 8457). Leistungsnegative Linien sind fatter, weil sie höhere Glucocorticoidspiegel (= Hormone der Nebennierenrinde) haben (analoge Beobachtungen bei Mensch, Ratte, Maus und Huhn). Leistungspositive Linien sind fettärmer, weil sie mehr ACTH (= Hormon der Hypophyse, das auf die Nebennierenrinde wirkt) ausschütten. *M. Dehnhard*, Stuttgart-Hohenheim, untersuchte die Hormone des Nebennierenmarks Adrenalin und Noradrenalin. Er stellte bei physischem Stress eine rapide Steigerung des Noradrenalins im Blut von Schweinen fest.



Ein Ansteigen des Adrenalinpiegels sei nur bei kritischen Zuständen, wie z.B. Angstzuständen beim Menschen, messbar. Aus diesem Grund sei es grundsätzlich notwendig, den Stress bei Blutentnahmen so klein als möglich zu halten. Im Gegensatz zum Glucocorticoidspiegel sinkt nach Stress-Ende (z.B. Ejakulation) der Noradrenalinpiegel rapide wieder ab. Zwischen den einzelnen Individuen konnten z.T. erhebliche Unterschiede festgestellt werden.

Am Nachmittag stellte *S. Neuenschwander*, Zürich, einige seiner Beobachtungen beim Bluterschaf (Weisses Alpenschaf) des Versuchsgutes Chamau der ETH-Zürich vor. Der Vererbungsmodus und die pathologischen Erscheinungsbilder sind ähnlich denen, die beim Menschen zu beobachten sind. Ebenfalls ist beim gesamten Blutgerinnungssystem eine grosse Ähnlichkeit mit dem Menschen zu beobachten. Er stellte fest, dass die Konduktorinnen (= weibliche Schafe, die die Krankheit vererben) als Modell zum Studium der Bluterkrankheit (Hämophilie) dienen könnten. An diesen Tieren könnten z.B. Screening-Tests für antihämophile Mittel durchgeführt werden, die helfen können, die Transfusionen während Operationen zu reduzieren.

Ein weiteres Krankheitsmodell stellte *H. Peterhans*, Bern, vor. Er untersuchte Infektionen des CAE-(= Caprine Arthritis Encephalitis) Virus bei Ziegen. Das Krankheitsbild dieser Infektionen ähnelt dem Krankheitsbild der rheumatischen Arthrose beim Menschen.

U. Süss, Zürich, beendete den Nachmittag mit einem Vortrag über ihre Ergebnisse der in vitro-Befruchtung von Oocyten, die Schlachthofmaterial entstammen und ebenfalls künstlich zur Reifung gebracht wurden. LH (= Luteinisierendes Hormon) steigerte die Penetrationsrate der Spermien in die Oocyten. Die Befruchtungsrate lag zwischen 26,7 und 36,2 %, je nach Kulturbedingungen. Die Arbeiten wurden mit Oocyten vom Rind durchgeführt, ähnliche Experimente auch mit Schafmaterial. Beide Arbeiten wurden aus finanziellen Gründen eingestellt.

Übrigens wird in Kürze eine ausführliche Monographie über den Inhalt dieser Tagung erscheinen: "Farm Animals in Biomedical Research", P. Parey, Hamburg, Ed.: V. Pliska und G. Stranzinger.

Hildegard Kohlhauf Albertin



Tagungsbericht

PRAKTISCHE *IN VITRO* TOXIKOLOGIE

2nd Internat. Conference on Practical *in vitro* Toxicology

University of Nottingham, 23-27 July 1989

Die immer grösser werdende Nachfrage nach brauchbaren *in vitro*-Methoden - meist unter Verwendung kultivierter tierischer und menschlicher Zellen - für die Praxis der toxikologischen Forschung und der Produkteentwicklung liess diese Konferenz trotz der Ferienzeit zu einem grossen Erfolg werden. Nottingham präsentierte sich zudem in einem denkwürdig unenglischen Sommerwetter, sodass die gut klimatisierten Konferenzräume geschätzt werden konnten. Rund 250 Teilnehmer aus 23 Nationen orientierten sich an mehr als 140 wissenschaftlichen Darbietungen (Haupt- und Kurzvorträge, Posters) über sieben ausgewählte Fachgebiete der Toxikologie, welche jeweils mit Hauptvorträgen eingeleitet wurden.

1. Irritation, Entzündung und Sensibilisierung

Als erster Redner - gleichzeitig Hauptverantwortlicher für die ausgezeichnete Organisation der Konferenz - wies **William Parish** (Unilever, England) auf die ausschlaggebende Rolle der Cytokine und Bradykinine bei der Entzündungsreaktion im Haut- und Schleimhautgewebe hin. Er demonstrierte anhand mehrerer bei Unilever entwickelten Zell- und Organsysteme, dass die Messung interner (auf die produzierende Zelle selbst gerichtete) und externer (auf Zielzellen gerichtete) Aktivierungs- und Hemmungsmediatoren über Stunden und Tage hinweg genau verfolgt werden muss, um deren Relevanz für die *in vivo* Reaktion abzuschätzen. Die Voraussagekraft von *in vitro*-Tests für Augenirritationen wurde anschliessend von **Christoph Reinhardt** (ETH Zürich) am Zielanspruch gemessen. Infolge der heutigen ethischen Bewusstseinslage für schwerbelastende Augentests an Kaninchen erscheint nicht nur das Vortesten mittels validierter *in vitro*-Tests angebracht (wie in den neuen OECD Richtlinien verankert), sondern eine Erkennung und Einstufung aller stark irritierenden und korrosiven Chemikalien mittels Zytotoxizitätstests möglich. Anstelle gross angelegter internationaler Validierungsprogramme zur Selektion brauchbarer Tests plädierte er für eine dezentrale Vorgehensweise unter Miteinbezug von firmeninternen Daten. Die allergischen Reaktionen sind nach **Barbara von Blomberg** (Freie Universität Amsterdam) noch kaum mit *in vitro*-Systemen nachzuvollziehen. Zur Erkennung potentieller Allergene werden aber die Aktivierung von T-Zellen und kritische Enzyme der Lymphokin-Kaskade gemessen. Neben Tests an Meerschweinchen sind Patch-Tests an Freiwilligen weiterhin die sicherste Methode, um eine komplette Immunantwort zu erhalten.

Mehrfach wurde die bessere Ausschöpfung von vorhandenen Human-
daten zum Vergleich und zur Validierung von *in vitro*-Methoden gefordert (z.B.

Sammlung von Fallstudien). Von den Posters fielen einige neue Systeme zur Prüfung von Hautirritationen auf, sowie eine kommerziell angebotene, rein biochemische Präzipitationsmethode (Eytex), welche schon ziemlich breit validiert ist.

2. Toxikologie von Zielorganen

Daniel Acosta (University of Austin, Texas) wies in seiner Übersicht auf die langjährige Tradition und den unbestrittenen Erfolg der zellulären Pharmakologie hin. Es ist jedoch weiterhin unklar, inwiefern aus zellulären Beobachtungen toxische Nebenwirkungen in ganzen Organen vorausgesagt werden können. Das heterogene Thema wurde von **Jay Gandolfi** (University of Arizona) anhand der Nierentoxikologie beispielhaft dargestellt. Die unterschiedlich komplexen Vorgänge können mit entsprechend komplexen in vitro-Systemen simuliert werden, so die physiologische Ausscheidungskinetik mittels isoliertem Organ und intakten Tubuli, sowie die Zellfunktionen in den verschiedenen Abschnitten der Nierentubuli mittels einer raffinierten Lebendschnitt-Technik, welche die lokalen Zelleigenschaften wenigstens über einige Stunden in Kultur stabil erhalten lässt. Isolierte Zellen aus der Niere seien dagegen schwierig zu handhaben. **Christopher Atterwill** (University of Hatfield Polysciences, England) stellte sein Modell für neurotoxikologische Untersuchungen vor. Mit embryonalen Rattenhirnzellen lässt er Aggregate in Schüttelkulturen entwickeln, welche auf potentielle Toxine, aber auch auf Hormone und Wachstumsfaktoren (wie *nerve growth factor*) hirnspezifisch reagieren können.

Die übrigen Vorträge und Posters betrafen Neurotoxikologie, Immunantwort, sowie Herz-, Schilddrüsen-, Blut- und Lungentoxikologie.

3. Hepatozyten (Leberparenchymzellen)

Zum geradezu klassischen in vitro-System in der Toxikologie, den Hepatozyten, gab **André Guillouzo** (Université de Rennes) ein einführendes Referat. Er zeigte, wie die von ihm entwickelten Kokulturen mit menschlichen Leberzellen speziell gut geeignet sind, um Leberschädigungen von Chemikalien und Arzneimitteln zu prognostizieren. Fortschritte zur Gefrier Aufbewahrung und späterer Weiterverwendung menschlicher Hepatozyten liessen aufhorchen. **Clifford Elcombe** (Imperial Chemical Industries, England) strich hervor, wie schwierig der Vergleich zwischen Zellveränderungen in vitro und Leberschäden in vivo (wie Nekrosen, Steatosen, Cholestasen und Porphyrie) sei. Screening-Tests ohne Background-Wissen, wie im Falle von Blindtests, seien hier wenig sinnvoll. **Philip Bentley** (Ciba-Geigy Basel) zeigte am Beispiel des Lipidsenkers Nafenopin, wie Peroxisomen-Vergrößerung und verschiedene metabolisierende Enzyme für die Entstehung von Lebertumoren bei der Ratte verantwortlich sein können. Bei Affen und Menschen sind keine solchen Veränderungen zu beobachten.

Weitere Beiträge betrafen verschiedene Systeme mit Leberschnitten für Kurzzeit-Untersuchungen, sowie Struktur/Aktivitäts-Relationen (per Computer), welche mindestens für gefährliche Leberschädigungen bereits eine gute Voraussagekraft zu haben scheinen (**Brian Lake**, BIBRA England).

4. Metabolismus und Toxikokinetik

Als blutentgiftendes Organ ist die Leber mit ihren aktivsten Zellen, den Hepatozyten, für dieses Gebiet am wichtigsten. Die beiden ersten Redner, **Jeffrey Fry** (University of Nottingham) und **Richard Cherney** (Smith Kline & French, England) versuchten, die metabolischen und auch kinetischen Vorgänge aus zellulären und subzellulären Systemen (Hepatozyten, S9-Homogenate) auf die in vivo Situation zu extrapolieren. Auch die meisten anderen Beiträge betrafen Leberzellen oder -Mikrosomen; die metabolische Aktivität anderer Zelltypen in anderen Organen ist bis vor kurzem nur wenig beachtet worden. Eine Ausnahme bildete der Hauptvortrag von **Rudolf Bechter** (Sandoz Basel) über die Fähigkeit des Dottersackes, Substanzen (wie Lipoxxygenase-Hemmer) vom Embryo zurückzuhalten oder sie chemisch umzubauen. Ausserdem wurde von einer Arbeitsgruppe der Firma Unilever ein Toxikokinetik-Apparat vorgestellt, der einen ganzen Organismus simulieren soll. Darmabsorption, Lebermetabolismus, Lungen- und Nierenpassagen oder andere Organfunktionen können wahlweise mit entsprechenden isolierten Organen oder Zellsystemen aneinandergehängt werden. Die Praxis-tauglichkeit muss hier aber erst noch erwiesen werden.

5. Teratologie und Reproduktionstoxikologie

Für teratologische Untersuchungen sind einige Systeme im Stadium fortgeschrittener Validierung, so die Massenkultur mit embryonalen Zellen aus Gliedmassen und Gehirn, sowie die Rattenembryo-Kultur (10-12 Tage in vitro). Verschiedene Industrielabors setzen beide Methoden in ihrem Screening-Programm erfolgreich ein. Im Hauptvortrag von **Aldert Piersma** (National Inst. Public Health, Holland) wurden die Vor- und Nachteile der unterschiedlich komplexen Systeme *Embryokultur, Organkultur und Zellkultur* dargestellt und wiederum auf die zentrale Bedeutung der Validierung von in vitro *und* in vivo-Methoden hingewiesen. Zum Thema Reproduktionstoxikologie kam ausschliesslich die männliche Seite zur Sprache: Zuerst beschrieb **Robert Chapin** (National Toxicology Program, USA) mit witzigen Seitenbemerkungen, wie einzelne Zelltypen des Hodengewebes (z.B. Sertolizellen und Leydigzellen) auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Chemikalien geprüft werden können. Hingegen sei der Spermien-Reifungsprozess für in vitro-Systeme noch praktisch unzugänglich. Dann wurden von **John Aitken** (Medical Research Council, Edinburgh) in einem brillianten Vortrag mehrere in vitro-Tests zur Prüfung der menschlichen Spermienfunktion erläutert, welche zur Abklärung der Fertilität entwickelt wurden. Für toxikologische Abklärungen sind diese Methoden erst punktuell eingesetzt worden, so z.B. bei der Arbeitsplatzbelastung mit Glykoläther.

6. Karzinogenese

Untersuchungen über Tumor-auslösende (*oncogenes*) und Tumor-unterdrückende (*suppressor genes*) Faktoren werden heute meist an Zellkulturen mit modernen gentechnologischen Hilfsmitteln durchgeführt. Die Relevanz, ja sogar die Existenz von Tumor-Suppressorgenen für menschliche Tumore wurde

von **Eric Stanbridge** (University of Irvine, California) in einer Review kritisch in Frage gestellt. **Norbert Fusenig** (Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg) stellte ein *in vitro*-Modell für die Karzinogenese mit menschlichen Hautzellen (Keratinocyten) vor und kritisierte einfachere Modelle wie den Softagar-Assay für Transformation. **James Trosko** (Michigan State University, USA) plädierte für die zentrale Funktion der Zellkommunikation (via *gap junctions*) zur Verhinderung einer Tumorentartung. Auch die andern Darbietungen wiesen aber auf keine baldige Klärung des Krebsproblems hin, unabhängig davon, ob mit *in vitro* oder *in vivo*-Methoden gearbeitet wurde.

7. Strategien zur Anwendung von *in vitro*-Methoden

In den drei Hauptvorträgen dieser letzten Session kamen drei Persönlichkeiten aus Industrie, Registrierbehörden und Hochschule zu Wort. **Iain Purchase** (Imperial Chemical Industries, England) betonte vor allem den Wert der *in vitro*-Methoden für das Screening. Zur Verbesserung der Validierung von *in vitro*-Tests schlug er u.a. vor, anstelle einer absoluten Einstufung (+/-) die Potenz einer Testsubstanz immer mitzuberücksichtigen. **Mark van den Heuvel** (Department for Health & Social Security, London) ist bereit, "robuste" (d.h. leicht reproduzierbare und verlässliche) *in vitro*-Tests zu akzeptieren, wobei der Grad der Robustheit nicht zu hoch angesetzt werden dürfe, da dieser gerade bei den zu ersetzenden Tierversuchen sehr tief sei. **Dennis Parke** (University of Surrey, England) brachte durch seinen engagierten und kompetenten Vortrag - vielleicht gerade angesichts seines vorgerückten Alters - einige etablierte toxikologische Vorstellungen ins Wanken, so das Dogma des guten Tiermodells "Ratte und Maus" und dasjenige der Validierung neuer Methoden. Er plädierte vielmehr für ein besseres Verständnis für die chemischen Struktur/Wirkungsbeziehungen, wie Planarität, oxidative Stärke und elektronische Struktur, welche z.B. durch seine Modellrechnungen mittels Computerprogramm "*compact*" überblickt werden können.

Verschiedene Validierungsprojekte und deren Fortschritte wurden in weiteren Beiträgen vorgestellt. Speziell erwähnenswert ist ein schwedisches Projekt (**MEIC**, Multicenter Evaluation of *in vitro* Cytotoxicity), welches Zytotoxizitätstests an menschlichen Daten (toxische Blutkonzentration, Pharmakokinetik, lethale Vergiftungen) evaluiert.

In den abschliessenden zusammenfassenden Worten hielt **Gerhard Zbinden** (UNI und ETH Zürich) fest, dass sich eine Risikoabschätzung für den Menschen nur teilweise auf Arbeiten "*in vitro*" abstützen dürfe. Die Toxikologen sollten sich aber nie damit begnügen zu klassifizieren, sondern müssen - unter spezieller Berücksichtigung der Mechanismen der Giftwirkungen und von Humandaten - immer mehr darüber nachdenken, wie ohne Tiere klassifiziert werden könne.

Christoph A. Reinhardt



Tagungsbericht

Symposium "*Tierversuche: Notwendigkeit und Alternativen*" an der Herbsttagung der deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie Universität Köln, 18.-21. Sept. 1989

Rund 350 Pharmakologen und Toxikologen trafen sich dieses Jahr in Köln zu zahlreichen Fachvorträgen, Posters und Symposien, umrahmt von gediegenen gesellschaftlichen Anlässen. Das Symposium "*Tierversuche*", moderiert von F. Lembeck und K.F. Sewing, konnte zwar kaum 50 Interessenten verbuchen, aber dass es im Rahmen dieses etablierten Kreises überhaupt stattfand, ist an sich schon erwähnenswert.

Nach einer programmverzögernden Einführung von F. Lembeck (vergl. Buchbesprechung, Alternat. Tierexp. 8, 1988) stellte F. Würzler (ETH/UNI Zürich, Schwerzenbach) die Problematik der Mutagenese- und Karzinogenesetests dar. Heute - nach der Ames-Test-Euphorie - stimmt die Klasse der Mutagene immer weniger mit der Klasse der Karzinogene überein. Die Auswahlkriterien für eine eingehende Prüfung auf potentielle Karzinogenität muss überdacht werden, z.B. muss die Organspezifität besser mit einbezogen werden.

H.A. Tritthart (Preisträger 1988 der deutschen BMFT-Ausschreibung für Alternativmethoden; Karl-Franzens Univ., Graz) stellte dann sein Modell des klassischen Langendorff-Herzens vor, ein isoliertes und für einige Stunden perfundierbares Organ aus Ratte, Meerschweinchen oder Hamster. Mit modernen elektrophysiologischen Oberflächen-Ableitungen kann er z.B. typische Effekte von Kalziumkanal-Blockern und Antiarrhythmika verfolgen. Dank dieser Technik werden invasive und schwer belastende Katheder-Versuche an Hunden unnötig. Ausserdem können diese Erkenntnisse direkt klinisch angewandt werden, sodass am Menschen weniger invasive Untersuchungen notwendig sind.

J. Harting (Merck Darmstadt) stellte ein Nervenreflex-Modell mittels freipräpariertem Rückenmark aus juvenilen Ratten, Mäusen und Hamstern vor. K.F. Sewing (Med. Hochschule Hannover) erläuterte sein Darm-Modell "Parietalzellen in Suspension", welches zum Screenen von antisekretorischen Substanzen eingesetzt werden kann.

H. Betz (Univ. Heidelberg) plädierte für zukunftssträchtige molekularbiologische Methoden in der Pharmakologie anhand beeindruckender Resultate am Glycin-Rezeptor (Strychnin-Bindungsstelle) des Rückenmarks. Dieser Rezeptor kann jetzt dank gentechnologischen Tricks in Zell-Linien studiert werden und ist dadurch auch für Screening-Zwecke ohne Tierversuche nutzbar.

Die Verhaltensstudien an Ratten von A.K. Dixon (Sandoz Bern) zeigten, wie differenziert man in der Psychopharmakologie vorgehen kann und muss, um zu relevanten Resultaten zu kommen. Die dabei zu beachtenden Haltungsbedingungen und die nicht-invasiven Beobachtungsmethoden in diesen ethopharmakologischen Studien zeigen einen vorbildlichen Weg auf in Richtung "*refine*".

Schade, dass keine Postersession über Alternativmethoden stattfand, vielleicht wären dann noch weitere Teilnehmende der Tagung mit der Thematik konfrontiert worden.

Christoph A. Reinhardt



Tagungsbericht:

LD 50 Testing and Classification Schemes - the possibilities for change

EG-Seminar vom 19.-21. September 1989 in Brüssel

Am Seminar nahmen Experten auf dem Gebiet der Toxikologie, der Behörden und der Industrie von EG-Mitgliedstaaten sowie Tierschutzvertreter teil. OEDC-Mitglieder aus Nicht-EG-Staaten waren eingeladen, sie kamen aus den USA, Kanada, Japan, Schweden, Norwegen, Oesterreich und der Schweiz. Mehrheitlich waren die Teilnehmer der Meinung, dass der LD 50-Test sowohl aus wissenschaftlichen wie auch aus tierschützerischen Gründen ersetzt werden sollte.

Im ersten Teil des Seminars befassten sich die Experten mit den Giftklasseneinteilungen der verschiedenen Staaten. Eine Harmonisierung der *Toxizitätsklassen* wird als sinnvoll erachtet, um u.a. unnötige Wiederholungen von Tests zu vermeiden. Dies ist wesentlich, wenn künftig andere Tests (z.B. Fixed Dose Procedure) zur Klassierung verwendet werden sollen.

Im zweiten Teil wurden Alternativmethoden zum LD 50-Test vorgestellt. Zur Diskussion standen das "Up and Down Procedure" (Bruce 1982), die BGA-Methode (Berlin) und das "Fixed Dose Procedure" FDP (Human Toxicol. 1984; 3:85-92) der British Toxicology Society. Beim FDP werden festgelegte Dosen geprüft, wobei die Auswertungskriterien die toxischen Symptome sind (nicht mehr der Tod). Leidende Tiere werden getötet. Die Resultate sind trotzdem verwendbar. Die Daten aus 30 Laboratorien (darunter drei aus der Schweiz) der präsentierten internationalen Validierungsstudie zeigten erstaunlich hohe Übereinstimmung. Die Einteilung der Prüfsubstanzen in das EG-Giftklassensystem stimmte gut mit derjenigen überein, die auf LD 50-Werten basiert. Bei andern Methoden lagen keine ausreichenden Validierungsdaten vor, um eine abschliessende Beurteilung der Tests vorzunehmen. Ihnen haftet zudem der Nachteil an, dass sie zwar weniger Tiere benötigen, aber den Tod der Tiere als Endpunkt der Methode beibehalten.

Zum Abschluss der Tagung erklärte G. Del Bino, (Head of EG Division XI), dass seine Abteilung die Initiative ergreifen und das FDP zur Aufnahme in die Direktiven vorschlagen werde; Daten aus LD 50-Tests werden aber weiterhin akzeptiert. Die anwesenden Vertreter aus Nicht-EG-Ländern begrüßten die Initiative der EG fast durchwegs, wobei sich aber einige nur zurückhaltend über das weitere Vorgehen in ihren Ländern äusserten. Wenig Aussagen oder eher negative wurden bezüglich der Harmonisierung der Giftklassen gemacht. Die OEDC will sich dafür einsetzen, dass das FDP zusätzlich in die Richtlinien 401 aufgenommen wird. Wie harmonisiert werden könnte, soll mit Unterstützung der EG untersucht werden.

R. Vogel, BVET



Voranzeige

INVITOX 90 **6th International Workshop on *in vitro* Toxicology** **Seillac/Paris, 2.-6. Oktober 1990**

Die in zweijähriger Folge stattfindende Fachtagung über aktuelle Probleme und Entwicklungen im Bereich der *in vitro* Toxikologie findet diesmal im Schloss Seillac an der Loire statt und wird von André Guillouzo organisiert. Detailinformationen über Hauptreferate, Diskussionsthemen und Poster bei:

Dr. A. Guillouzo, INSREM
Hépatologie U 49
F-35033 Rennes Cedex
FAX: 0033-99-54 01 37

Bestellung

Bestellung

Ich abonniere das Periodikum *Alternativen zu Tierexperimenten*
für 1990 (7. Jahrgang) zum Preis von sFr. 14.-

Name und Vorname:

Institution:

Adresse:

(Strasse, Postleitzahl, Ort)

Datum:

Unterschrift:

Die Abonnementsbestellung bitte einsenden an:
Stiftung Fonds für versuchstierfreie Forschung, FFVFF
Biberlinstrasse 5
CH-8032 Zürich

Bestellung

Bestellung



A. Vedani	Editorial	3
M. Baggiolini et al.	Dank Alternativmethoden zum Tierversuch neuen Entzündungsfaktor entdeckt	4
I. Kuhlmann et al.	Monoklonale Antikörper: In vivo- und in vitro- Produktion im Labormaßstab unter Berücksichtigung tierschutzrechtlicher Aspekte	12
J. Hartung	Prüfung der akuten Toxizität von Stoffen mit Bakterien	27
L. Bruckner et al.	Wirksamkeitsprüfung von Impfstoffen für die Veterinärmedizin am Beispiel von Tollwutvakzinen	46
A. Goldberg, J. Frazier	Alternativen zu Tieren bei Toxizitätstests	60

Berichte	Neue Teststrategien bei Avon, Mary Kay und Noxell	63
	Aufgaben des ersten holländischen Lehrstuhls für Tierversuchs-Fragen (Tj. de Cock Buning)	66
	Aufbau der Dienststelle Tierversuche und Alternativmethoden im Bundesamt für Veterinärwesen	68

Tagungsberichte	Genetic Variants of Farm Animals as Biomedical Models, Fribourg	71
	Praktische in vitro Toxikologie, Nottingham	73
	Symposium "Tierversuche: Notwendigkeit und Alternativen", Köln	77
	LD 50 Testing and Classification Schemes - the possibilities for change, Brüssel	78