

wurden. Dagegen wurden diese Tierversuche in anderen Untersuchungsämtern auch 1993 noch durchgeführt.

Auch im Bereich der Tuberkulose-Diagnostik wird der Tierversuch in einigen Untersuchungsämtern noch angewandt. Dagegen heißt es in der DIN-58 943 Teil 31 (1989) zur Tuberkulose-Diagnostik ausdrücklich: "...Nach neueren Kenntnissen und aufgrund verbesserter kultureller Nachweisverfahren ... ist heute der Tierversuch zu diagnostischen Zwecken weitgehend entbehrlich. ..."

Die Ergebnisse der Umfrage zeigen, daß in den einzelnen Untersuchungsämtern die Möglichkeiten des Ersatzes von Tierversuchen in den Bereichen der Tollwut-, Psittakose- und Tuberkulose-Diagnostik unterschiedlich beurteilt werden. Es gibt auch Hinweise dafür, daß in Einzelfällen finanzielle Mittel für die Um-

stellung auf tierversuchsfreie Methoden fehlen.

Im Tierschutzbericht 1995 des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten wird hervorgehoben, daß inzwischen Tierversuche im Rahmen der Tollwut- und Psittakosedagnostik weitgehend durch Zellkulturverfahren ersetzt wurden.

Die Diagnostik von Infektionserregern muß aufgrund seuchenrechtlicher Vorschriften von den zuständigen staatlichen Untersuchungsämtern durchgeführt werden. Bei der Prüfung der Möglichkeiten, die genannten diagnostischen Tierversuche durch *in vitro* Methoden zu ersetzen, müssen daher folgende Fragen berücksichtigt werden:

- Sind *in vitro* Methoden bereits in Vorschriften, Empfehlungen oder Normen enthalten? – Muß deren tatsächliche Anwendung unterstützt werden?

- Welche Projekte zur Entwicklung, Validierung und behördlichen Anerkennung von *in vitro* Methoden bedürfen der Förderung?

Die ZEBET im BgVV ist als zuständige staatliche Stelle insbesondere um den Ersatz behördlich vorgeschriebener Tierversuche auf nationaler und internationaler Ebene bemüht. Anlässlich der 14. Arbeits- und Fortbildungstagung des Arbeitskreises für veterinärmedizinische Infektionsdiagnostik vom 19./20.10.1995 im Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und Impfstoffe, Langen, wurden die Ergebnisse der Umfrage vom November 1994 zur Diskussion gestellt.

Korrespondenzadresse

Horst Spielmann
ZEBET
Diedersdorfer Weg 1
D-12277 Berlin

Buchbesprechung

Ethical Aspects of Modern Biotechnology

Proceedings from a conference 10–11 November 1993. Edited by Matthias Kaiser und Stellan Welin. Göteborg: Centre for Research Ethics (1995) ISSN 1102-0458, ISBN 91-97 16 72-4-X. 141 Seiten.

Daß neue Technologien nicht im Rahmen demokratischer Spielregeln entwickelt, sondern unter Ausschluß der Öffentlichkeit von Expertengremien vorangetrieben werden, um später eine Politik „vollendeter Tatsachen“ zu schaffen, diese Feststellung des deutschen Soziologen Ulrich Beck gilt speziell auch für die Gentechnologie.

Die überraschte Öffentlichkeit und die offizielle Politik reagieren in der Folge mit einer gewissen Ratlosigkeit und versuchen dann im demokratischen Rahmen die Anwendungsbedingungen zu klären. Die-

sem Ziel diene auch die von der Royal Society of Arts and Sciences in Göteborg veranstaltete Konferenz. Als Referentinnen und Referenten wirkten Behördemitglieder aus den skandinavischen Ländern und aus Holland mit, sowie Fachleute aus Naturwissenschaft und Philosophie.

Es zeigte sich dabei, daß die Diskussion in den skandinavischen Ländern ähnlich verläuft wie bei uns. Die breite Öffentlichkeit hat die Problematik auch dort kaum zur Kenntnis genommen. Bei Meinungsumfragen waren gerade 20 Prozent der Befragten informiert. Als besonders sensibler Bereich wurden gentechnische Eingriffe an Tieren geortet - sie wurden nur von 47 Prozent der Befragten befürwortet.

Vertreter der Landwirtschafts- und der Konsumentenorganisationen meldeten Bedenken gegen die genmanipulierte Leistungssteigerung bei Nutztieren an. Auf weit weniger allgemeine Skepsis hingegen stieß die Anwendung gentechnischer Methoden bei Versuchstieren in der medizinischen Forschung. Indessen ist die Meinungsbildung zu diesem

Thema noch längst nicht beendet. Einen sehr interessanten Gedanken stellte die amerikanische Ethikerin Vivian Weil (Illinois) zur Diskussion. Ihrer Meinung nach könnten fundamentale Beschränkungen bei Experimenten mit Menschen auch für gewisse Tiere Geltung erlangen. Diese Beschränkungen wären zunächst zu definieren, dann müsste gezeigt werden, dass die empfindungsfähigen Tiere Interessen haben, die eine Gleichbehandlung mit Menschen rechtfertigen. Das wäre, meinte sie, eine Aufgabe, die Gentechnologen, Ethiker, Ethologen und Tierärzte gemeinsam angehen müssten.

An der Tagung wurden selbstverständlich noch andere Aspekte der Bioethik im ausserhumanen Bereich zur Sprache gebracht, wie Auswirkungen auf die Umwelt und sozioökonomische Folgen für Industrie und Landwirtschaft.

Die Broschüre erschien als Band Nr. 5 in der Serie „Studies in Research Ethics“; sie kann gratis bezogen werden.

sg

Aus der Forschungstätigkeit des SIAT Biografik-Labors*

Im Newsletter 6 haben wir für Carboanhydrase, den β 2-adrenergen Rezeptor, den dopaminergen Rezeptor sowie für den Aryl Hydrocarbon (AH) Rezeptor zeigen können, daß Pseudorezeptor Modeling¹ imstande ist, relative Bindungsaffinitäten für einen Satz von Testwirkstoffen innerhalb 0,79 bis 0,89 kcal/mol vorauszusagen (Vedani und Zbinden, im Druck; Vedani et al., im Druck). Dies entspricht einer Unsicherheit (3σ) in der Bindungsaffinität von einem Faktor 11,7 bis 13,9 und bedeutet, daß ein solches Modell mit 99,7% Sicherheit zwischen Wirkstoffen zu diskriminieren vermag, deren Bindungsaffinität sich um einen Faktor 12–14 unterscheidet. Eine solche Ungenauigkeit ist nicht nur mit den entsprechenden experimentellen Meßfehlern vergleichbar, sondern ist auch für die Klassifizierung von pharmakologisch bzw. toxikologisch interessierenden Substanzen im Screeningprozeß ausreichend.

Im ersten Teil dieses Newsletters soll gezeigt werden, daß ein mittels *virtueller Lennard-Jones Partikel* zu einem Zweischalenmodell erweitertes Surrogat zu noch genaueren Voraussagen imstande ist. Diese äußere Schale kann denn auch auf bekannte (makroskopische) Eigenschaften des biologischen Rezeptors zugeschnitten werden, beispielsweise die hydrophobe Umgebung eines Transmembranproteins.

Im zweiten Teil wird die Validierung eines Surrogats für den cannabinoiden

Rezeptor vorgestellt. Dieses Modell wurde in Zusammenarbeit mit der Gruppe von Professor Gerd Folkers (Departement Pharmazie, ETH Zürich) erstellt.

Zweischalige Pseudorezeptoren

Pseudorezeptor Modeling erlaubt die Konstruktion eines Surrogates für einen strukturell unbekannten Bioregulator (ein Enzym oder Rezeptor), basierend auf den Strukturen bekannter Wirkstoffe. Obschon im allgemeinen der biologische Rezeptor und das Surrogat nur wenige strukturelle Ähnlichkeiten aufweisen, sollte das Modell imstande sein, die experimentellen Bindungsaffinitäten semi-quantitativ zu reproduzieren. Ein Pseudorezeptor, der an einem repräsentativen Satz von Wirkstoffen validiert wurde, kann anschließend zur Voraussage der Bindungsaffinität neuartiger Wirkstoffe verwendet werden (Snyder et al., 1993; Vedani et al., 1995). Das an unserem Labor entwickelte Pseudorezeptor-Modeling-Konzept (Software *Yak*[®]) erlaubt die Konstruktion eines dreidimensionalen, peptidischen Pseudorezeptors – eines Mini-proteins – um ein beliebiges molekulares Gerüst (Vedani et al., 1995; Vedani und Zbinden, im Druck).

Yak berechnet für jeden Wirkstoff eine Wechselwirkungsenergie, ΔE , mit dem Pseudorezeptor. Um aus den Differenzen der Wechselwirkungsenergien der einzelnen Wirkstoffe, $\Delta \Delta E$, Differenzen der freien Bindungsenergie, $\Delta \Delta G^\circ$, gegenüber dem wahren biologischen Rezeptor abzuleiten, benützen wir eine Näherung, die von Blaney und

Mitarbeitern (1984) vorgeschlagen wurde. In einem Pseudorezeptor-Kontext kann diese wie folgt formuliert werden:

$$\Delta(\Delta G^\circ_{\text{ber.}}) \approx \Delta(\Delta E_{\text{ber.}}) - \Delta(T\Delta S_{\text{Bindung}}) - \Delta(\Delta G_{\text{Solvatation, Wirkstoff}}) \quad (1)$$

Änderungen der Bindungsentropie $\Delta(T\Delta S)$ können aufgrund der Torsionsfreiheitsgrade der einzelnen Wirkstoffe abgeschätzt werden (Searle und Williams, 1992); Änderungen der Solvatationsenergie berechnen wir nach einem semi-analytischen Ansatz von Still und Mitarbeitern (1990). Quantitativ gesehen, diskriminiert ein Pseudorezeptor selten im gleichen Ausmaß wie der wahre biologische Rezeptor. Um trotzdem semi-quantitative Voraussagen zu machen, müssen berechnete Werte anhand einer linearen Regression (LR) mit den Datenpaaren des Trainingssatzes korrigiert werden:

$$\Delta(\Delta G^\circ_{\text{kor.}}) = \text{Steigung}^{\text{LR}} \cdot \Delta(\Delta G^\circ_{\text{ber.}}) + y\text{-Achsenabschnitt}^{\text{LR}} \quad (2)$$

Um während der Strukturverfeinerung die Korrelation zu maximieren, d.h. ein optimales Modell zu erhalten, wird im Kraftfeld-Energieausdruck (vgl. Vedani und Huhta, 1990) ein zusätzlicher Term eingeführt:

$$E_{\text{total}} = E_{\text{Kraftfeld}} + k_{\text{Koppl.}} \cdot \sum |\Delta(\Delta G^\circ_{\text{ber.}}) - \Delta(\Delta G^\circ_{\text{exp.}})|^2 \quad (3)$$

Durch geeignete Wahl der Kopplungskonstante erlaubt es dieser Algorithmus, für einen gegebenen Trainingsatz an Wirkstoffen ein Modell mit hoher Korrelation ($>0,99$) zu finden. Für die Güte des Surrogates ist eine solche zwar notwendig aber nicht hinreichend. Daher muß das Rezeptormodell anschließend an einem Satz von Testwirkstoffen geprüft werden, d.h. an Substanzen, die nicht zur Erstellung des Modelles verwendet wurden. Die Voraussagekraft eines Modelles für Testwirkstoffe ist das härteste, gleichzeitig aber objektivste Kriterium für die Relevanz eines Pseudorezeptors.

Die Wechselwirkungsenergie zwischen Wirkstoff und Rezeptor (ΔE) wird aus einer Summation über eine sehr große Anzahl intra- und intermolekularer Wechselwirkungen (vgl. Vedani und Huhta, 1990) ermittelt. Von

* Das SIAT Biografik-Labor befaßt sich mit der Entwicklung von „computer-gestützten Verfahren zum rationalen Entwurf neuer Wirkstoffe“ (engl.: Computer-Assisted Drug Discovery, CADD). Diese umfassen eine Palette von Konzepten zur systematischen Suche nach neuen pharmakologischen Leitsubstanzen. Eine neueste Stoßrichtung von Pseudorezeptor Modeling umfaßt die Simulation von rezeptor-gekoppelten toxikologischen Phänomenen. Hier wird unter Verwendung von Substanzen mit

vergleichbaren toxischen Wirkungen – analog zum Vorgehen bei pharmakologischen Wirkstoffen – ein sogenannter „Toxorezeptor“ erstellt.

¹ Unter einem Pseudorezeptor versteht man ein dreidimensionales Modell eines strukturell unbekannten Rezeptors. An diesem Modell (Surrogat) lassen sich Wechselwirkungen bekannter oder hypothetischer Wirkstoffe simulieren und Bindungsaffinitäten semi-quantitativ voraussagen.

besonderem Interesse sind Wasserstoffbrücken, van der Waals und elektrostatische Kontakte. Letztere haben aufgrund des Potentials ($E \propto 1/r$) eine Reichweite bis etwa 20 Å (beispielsweise wenn Metallionen involviert sind) und stellen für das Pseudorezeptor-Konzept ein Problem dar, weil hier normalerweise nur die erste Schicht des Rezeptors um die Wirkstoffe generiert wird, da aus der Wirkstoffstruktur und -topologie kaum Information über räumlich entferntere Aminosäuren abgeleitet werden kann.

Nun ist es hinlänglich bekannt, daß biologische Rezeptoren nicht nur aus einer dünnen Schicht bestehen, auch wenn deren erster Schale eine dominante Rolle zukommt. Um den Rest des Proteins gebührend zu berücksichtigen, ergänzen wir die erste atomistische (d.h. aus Aminosäuren bestehende) Schale durch eine oder mehrere Schalen „virtueller Lennard-Jones Partikel“ (vgl. Kern et al., im Druck). Lennard-Jones Partikel können in ihrer Größe variiert werden. Bei Stereoselektivität wird diese oft sehr klein gewählt (Größe eines Wasserstoffatoms: $r=1,0$ Å), normalerweise wird bei $r=1,8$ Å (Kohlenstoffatom) gestartet. Kern und Mitarbeiter konnten zeigen, daß für Moleküldynamik-Simulationen Lennard-Jones Partikel mit $r=3,7$ Å (entsprechend der Aminosäure Alanin) erfolgreich eingesetzt werden

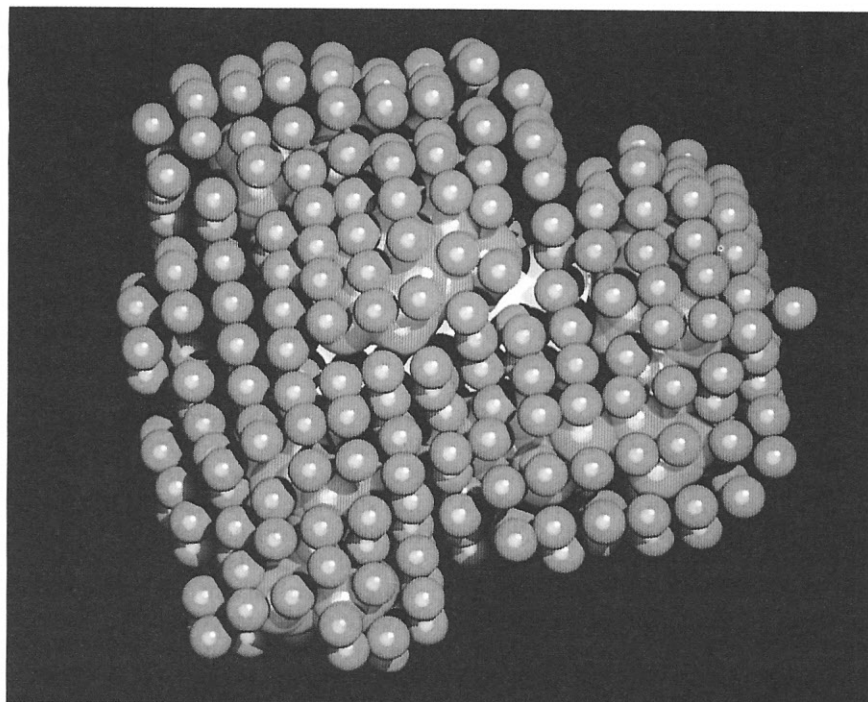


Abbildung 1: cpk-Modell des Ah-Rezeptorsurrogats. Der Wirkstoff TCDD (2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-*p*-dioxin) ist gelb, der atomistische Teil des Pseudorezeptors (Aminosäuren: 1. Schale) rot, der virtuelle Teil (Lennard-Jones Partikel: zweite Schale) grün wiedergegeben.

können. Die elektrischen Eigenschaften der Lennard-Jones Partikel werden in *Yak* während der Simulation optimiert. Ihre Aufgabe ist es, das elektrische Feld des nicht vollständig von der ersten Schale repräsentierten Rezeptors

zu ergänzen. Sowohl Position als auch die elektrische Ladung der Lennard-Jones Partikel werden über Gleichung (3) optimiert.

Neben der Simulation weiterer Schalen des Rezeptors, stabilisieren die

Tabelle 1: Voraussagekraft mittels *Yak* erstellter Rezeptor-Surrogate für eine Serie von Enzymen und Rezeptoren. *Kursiv*: Atomistisches Einschalen-Modell, **Fett**: Gemischtes Zweischalen-Modell (Atomistischer Kern, eine Schale virtuelle Lennard-Jones Partikel)

System	Bereich der Bindungsaffinitäten [mol/l]	Anzahl Wirkstoffe Trainingssatz	Korrelationskoeffizient Trainingssatz ¹	Anzahl Wirkstoffe Testsatz	RMS-Abweichung Testsatz ² [kcal/mol]
Carboanhydrase	$1,0 \cdot 10^{-9}$ – $5,2 \cdot 10^{-6}$	9	<i>0,995</i> 0,999	5	<i>0,850</i> 0,732
Dopaminerges Rezeptor	$8,8 \cdot 10^{-10}$ – $1,0 \cdot 10^{-6}$	9	<i>0,997</i> 1,000	5	<i>0,847</i> 0,746
β 2-adrenerger Rezeptor	$2,7 \cdot 10^{-9}$ – $2,6 \cdot 10^{-7}$	9	<i>0,999</i> 0,989	6	<i>0,892</i> 0,503
Aryl Hydrocarbon Rezeptor	$1,0 \cdot 10^{-8}$ – $1,4 \cdot 10^{-4}$	10	<i>0,909</i> 0,995	8	<i>0,791</i> 0,600
Cannabinoider Rezeptor	$2,1 \cdot 10^{-10}$ – $3,2 \cdot 10^{-7}$	20	<i>0,956</i> 0,994	10	<i>0,623</i> 0,447
5HT-2C	$1,6 \cdot 10^{-9}$ – $1,6 \cdot 10^{-8}$	4	<i>0,998</i> 1,000	3	<i>0,601</i> 0,444

¹ Korrelation von $\Delta\Delta G^{\circ}_{\text{calc.}}$ und $\Delta\Delta G^{\circ}_{\text{exp.}}$

² Die RMS-Abweichung berechneter $\Delta\Delta G^{\circ}$ -Werte des Testsatzes ist für die Güte eines Modelles maßgebend. Unsicherheiten in den vorausgesagten Bindungsaffinitäten, ΔK , lassen sich über die Beziehung $\Delta K = \exp(-\text{RMS Abweichung}/RT)$ ermitteln.

virtuellen Lennard-Jones Partikel auch die innerste Schale des Surrogats, ohne sie jedoch allzusehr einzuengen. Dies ist für die Simulation eines *induced-fit* Mechanismus (vl. Vedani et al., 1995) oder Moleküldynamik-Studien von Bedeutung.

In Tabelle 1 ist für eine Serie von sechs Rezeptormodellen die Voraussagekraft des Surrogats bei Verwendung von einer bzw. zwei Schalen gegenübergestellt. Es ist offensichtlich, daß das von Kern und Mitarbeitern entworfene Konzept eines Proteinkerns (*core protein*), umgeben von virtuellen Lennard-Jones Partikeln, auch für Pseudorezeptoren erfolgreich ist:

Für die sechs untersuchten Systeme sind diese „Zweischalenmodelle“ imstande, relative Bindungsaffinitäten für einen Satz von Testwirkstoffen innerhalb 0,44 bis 0,75 kcal/mol vorauszusagen (Einschalenmodelle: 0,79 bis 0,89 kcal/mol). Dies entspricht einer Unsicherheit (3σ) in der Bindungsaffinität von einem Faktor 6,4 bis 10,9 (Einschalenmodelle: 11,7 bis 13,9) und bedeutet, daß ein solches erweitertes Modell mit 99,7% Sicherheit zwischen Wirkstoffen zu diskriminieren vermag, deren Bindungsaffinität sich um einen Faktor 6-11 unterscheidet.

Modelle für den cannabinoiden Rezeptor

Cannabis-Produkte wie Marihuana oder Haschisch sind seit Jahrhunderten für ihre psychotropen und pharmakologischen Wirkungen bekannt. (6aR, 10aR)- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), die psychotrope Komponente der Cannabis-Produkte, zeigt auch brechreizhemmende, analgetische, muskel-relaxierende, blutdrucksenkende und bronchienerweiternde Wirkung. Außerdem reduziert Δ^9 -THC pathologisch erhöhten Augendruck (z.B. beim Glaukom). Diese pharmakologischen Effekte führten zur Synthese weiterer Cannabinoide. Diese sog. „nicht-klassischen Cannabinoide“ unterscheiden sich von den Naturprodukten durch das Fehlen eines Tetrahydropyransringes (vgl. z.B. Razdan, 1986). Obschon pharmakologische Aktivität und Struktur-Wirkungsbeziehungen gut dokumentiert sind (Howlett et al., 1988; Makriyannis and Rapaka, 1990), ist wenig über Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen auf molekularer Ebene bekannt.

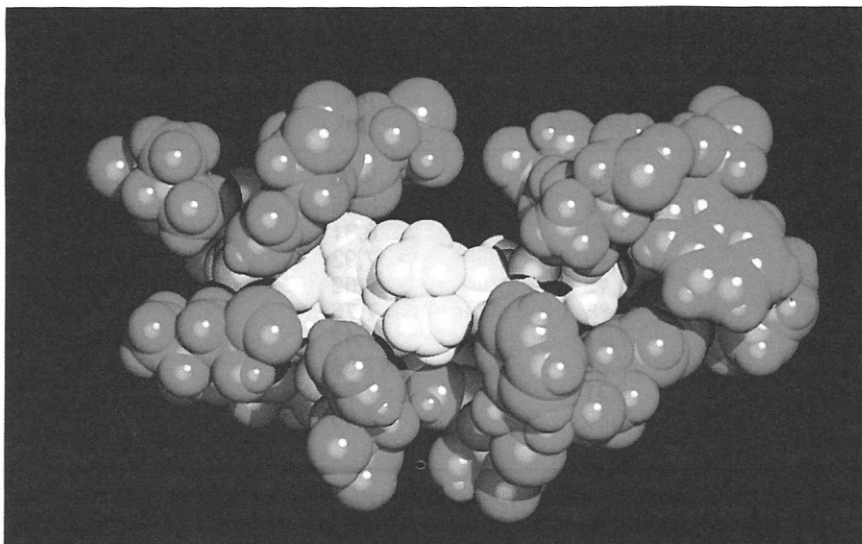


Abbildung 2: cpk-Modell des Surrogats für den cannabinoiden Rezeptor. Der Wirkstoff DMH (6aR,10aR-11-OH- Δ^9 -tetrahydrocannabinol-dimethylheptyl) ist gelb, der Pseudorezeptor rot wiedergegeben.

Die Identifikation (Devan et al., 1988) und das Klonen des cannabinoiden Rezeptors des Hirns (Matsuda et al., 1990) und der Peripherie (Sean et al., 1993) haben zu neuen Impulsen zur Analyse der Wechselwirkungen auf molekularer Ebene geführt. Bis heute ist es jedoch noch nicht gelungen, den membran-gebundenen G Protein-gekoppelten cannabinoiden Rezeptor in kristalliner Form zu isolieren, was Voraussetzung für eine röntgenkristallographische Strukturbestimmung wäre. Obschon die dreidimensionale Struktur dieses Rezeptors (noch) nicht zur Verfügung steht, sollte es mit CADD möglich sein, quantitative Struktur-Wirkungsbeziehungen zu erstellen.

Als Datensatz für unser Pseudorezeptormodell wurden 30 Cannabinoide mit K_i -Werten < 700 nM ausgewählt. Bindungsaffinitäten waren über eine Bindungsstudie von Compton und Mitarbeitern (1992) zugänglich. Die Erstellung des Pharmakophors wird an anderer Stelle ausführlich beschrieben (Schmetzer et al., eingesandt). Darauf basierend wurden sowohl mit *Yak* (vgl. unten) als auch mit Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA; vgl. Cramer et al., 1988) 3D-QSAR-Studien angestellt (Schmetzer et al., eingesandt).

Das mit *Yak* erstellte Pseudorezeptormodell wurde basierend auf 20 Wirkstoffen erstellt und wie oben beschrieben optimiert. Die erreichte Ko-

relation von experimentellen und berechneten pK_i -Werten von 0,994 weist auf die Güte des Modells zur Reproduktion der Bindungsaffinitäten des Trainingssatzes hin. Für die Qualität des Modells ist aber die Voraussage von Bindungsaffinitäten für einen Trainingssatz (Wirkstoffe, die *nicht* für die Erstellung und Optimierung des Surrogats verwendet wurden). Die mittlere Abweichung (RMS) der Voraussagen beträgt hier 0,336 – entsprechend einer Unsicherheit (3σ) in der Bindungsaffinität von einem Faktor 6,5 (99,7% Sicherheit in der Voraussage):

Das Rezeptor-Surrogat erkennt die Wirkstoffe CP55, BR5 und XII korrekt als potente Wirkstoffe für den cannabinoiden Rezeptor. VI und F53 werden etwas zu schwach vorausgesagt; sie sind in Wahrheit mäßig potent ($pK_i \approx 8$). Alle schwachen Wirkstoffe ($pK_i < 8$) wären sicher erkannt worden und aus dem Screeningverfahren ausgeschieden worden, bevor Tierversuche angesagt worden wären. Kein Wirkstoff wird durch das Modell falschpositiv oder falschnegativ vorausgesagt.

Verdankung

Diese Arbeiten wurden in großzügiger Weise von der Margaret und Francis Fleitmann Stiftung (Luzern), der Stiftung SIAT (Zürich) und vom Schweizerischen Nationalfonds (Projekte 31-32395.91 und 31-39229.93) unterstützt.

Tabelle 2: Voraussagekraft des mittels Yak erstellten Rezeptor-Surrogats für den cannabinoiden Rezeptor.

Wirkstoffe Testsatz	pK_i^1 Experiment	pK_i^1 Yak	$pK_i(\text{Exp.}) - pK_i(\text{Yak})$
CP55	9,56	9,76	0,20
BR5	8,59	8,35	-0,24
XII	8,59	8,31	-0,28
VI	8,49	7,93	-0,56
F53	8,15	7,62	-0,53
OHT9	7,85	7,76	-0,09
OHTH	7,47	7,42	-0,05
F11	7,38	7,08	-0,30
BHHC	7,31	7,77	0,46
V	7,30	7,08	-0,22
RMS ²			0,336

¹ $pK_i = -\log K_i$; ² Die RMS-Abweichung berechneter pK_i -Werte des Testsatzes ist für die Güte eines Modelles maßgebend. Unsicherheiten in der vorausgesagten Bindungsaffinität, ΔK , lassen sich über die Beziehung $\Delta K = 10^{(\text{RMS Abweichung}/RT)}$ ermitteln.

Literaturverzeichnis

- Blaney, J. M., Weiner, P. K., Dearing, A., Kollman, P. A., Jorgensen, E. C., Oatley, S. J., Burrige, J. M. und Blake, J. F. (1982). Molecular mechanics simulation of protein-ligand interactions: Binding of thyroid analogues to prealbumin. *J. Am. Chem. Soc.* 104, 6424-6434.
- Compton, D. R., Rice, K. C., DeCosta, B. R., Razdan, R. K., Melvin, L. S., Johnson, M. R. und Martin, B. R. (1992). Cannabinoid structure-activity relationships: Correlation of receptor binding and in vivo activity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 265, 218-226.
- Cramer III, R. D., Patterson, D. E. und Bunce, J. D. (1988). Comparative Molecular Field Analysis. *J. Am. Chem. Soc.* 110, 5959-5967.
- Devan, W., Dysarz, F. A., Johnson, M. R., Melvin, L. S. und Howlett, A. C. (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol. Pharmacol.* 34, 605-613.
- Howlett, A. C., Johnson, M. R., Melvin, L. S. und Milne, G. M. (1988). Nonclassical cannabinoid analgetics inhibit adenylyl cyclase: Development of a cannabinoid receptor model. *Mol. Pharmacol.* 33, 297-302.
- Kern, P., Rognan, D. und Folkers, G. (im Druck). MD simulations in pseudoparticle fluids. *J. QSAR and Molecular Modeling*.
- Makriyannis, A. und Rapaka, R.S. (1990). The molecular basis of cannabinoid activity. *Life Sci.* 47, 2173-2184.
- Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. C., Johnson, M. R. und Martin, B. R. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346, 561-564.
- Razdan, R. K. (1986). Structure-activity relationships in cannabinoids. *Pharmacol. Rev.* 38, 75-149.
- Schmetzer, S., Greenidge, P. A., Kovar, K. A., Vedani, A. und Folkers, G. (eingesandt). Structure-activity relationships of cannabinoids: A joint CoMFA and pseudoreceptor modelling study. *J. Comput.-Aided Molec. Design*.
- Sean, M., Kerrie, L. T. und Muna, A.-S. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365, 61-65.
- Searle, M. S. und Williams, D. H. (1992). The cost of conformational order: Entropy changes in molecular associations. *J. Am. Chem. Soc.* 114, 10690-10697.
- Snyder, J. P., Rao, S. N., Koehler, K. F. und Vedani, A. (1993). Pseudoreceptors. In H. Kubinyi (Hrsg.), *3D QSAR in Drug Design* (336-354). Leiden: ESCOM Science Publishers.
- Still, W. C., Tempczyk, A., Hawley, R. C. und Hendrickson, T. (1990). Semianalytical treatment of solvation for molecular mechanics and dynamics. *J. Am. Chem. Soc.* 112, 6127-6129.
- Vedani, A., Zbinden, P., Snyder, J. P. und Greenidge, P. A. (1995). Pseudoreceptor modeling: The construction of three-dimensional receptor surrogates. *J. Am. Chem. Soc.* 117, 4987-4994.
- Vedani, A. und Huhta, D. W. (1990). A new force field for modeling metalloproteins. *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 4759-4767.
- Vedani, A. und Zbinden, P. (1996, im Druck). Computermodele im pharmakologischen und toxikologischen Screening. In F. P. Gruber und H. Spielmann (Hrsg.), *Alternativmethoden zu Tierversuchen*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Vedani, A., Greenidge, P. A. und Zbinden, P. (1996, im Druck). Computermodele im pharmakologischen und toxikologischen Screening. In H. Schöffel et al. (Hrsg.), *Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen - Forschung ohne Tierversuche*. Wien: Springer Verlag.

Korrespondenzadresse

Angelo Vedani
SIAT Biografik-Labor
Missionsstraße 60
CH-4055 Basel
Telefon: +41-61-321-0533,
Telefax: +41-61-321-0540.

Schliessung des IVT-Labors

Der Stiftungsrat beschloss am 29. Mai 1995 für die nähere Zukunft des SIAT wichtige Veränderungen. Zu diesem Zeitpunkt waren die Vertragserneuerungen mit den Projektleitern der Gruppen CADD und IVT fällig. Der Stiftungsrat hatte eine externe Evaluation der beiden Gruppen in die Wege geleitet. Die Gutachten lagen nun vor und bildeten eine wichtige Entscheidungsgrundlage für die weitere Entwicklung des SIAT.

Die Evaluation für das CADD Biografik-Labor ergab ein sehr positives Ergebnis und läßt eine gute und auch finanziell befriedigende Entwicklung erwarten. Der Stiftungsrat beschloss deshalb eine Erneuerung des Vertrages.

Die Situation der IVT-Gruppe war viel ungünstiger. Eine sich verschlechternde Finanzlage und ein weniger positives Evaluationsresultat waren für den vom Stiftungsrat mit großem Bedauern gefaßten Entschluß verantwortlich, den Vertrag mit der IVT-Gruppe nicht zu erneuern.

Eine Fachkommission, gebildet aus Vertretern der Wissenschaft, des Tiereschutzes und der Industrie, wird nun Möglichkeiten sondieren, wie und wo sich wieder eine zweite SIAT-Projektgruppe für praxisbezogene 3R-Forschung aufbauen läßt. Dabei müssen günstigere Rahmenbedingungen, z.B. Angliederung an ein Hochschulinstitut, geschaffen werden.

ul

Nachrichten

Gründung eines Steinbeis Technologietransfer-Zentrums für *in vitro* Pharmakologie und Toxikologie an der Universität Konstanz

Zellkultur-Verfahren stehen an der Universität Konstanz immer mehr im Mittelpunkt des Forschungsinteresses. Viele dieser Verfahren haben unter gewissen Voraussetzungen das Potential, einen Tierversuch zu ersetzen. Leider bleiben solche Verfahren oft in der Schublade liegen, wenn das konkrete Forschungsprojekt abgeschlossen ist. Die Industrie erfährt meist gar nicht, daß hier mögliche Alternativen zum Tierversuch entwickelt worden sind. Es gibt nicht viele Forscher, die ihre Ideen ohne Scheu auch der Praxis der Industrie zugänglich machen. Dabei ist die Bereitschaft von Unternehmen, solche Methoden zu übernehmen, durchaus groß.

Das Land Baden-Württemberg bemüht sich in letzter Zeit aktiv um einen besseren Technologietransfer von den Universitäten zur Wirtschaft. Das muß nicht immer Maschinenbau, Mikroelektronik und Gentechnologie sein – auch Alternativen zum Tierversuch können solch ein wertvolles Transfergut darstellen.

Was sind die Voraussetzungen für einen solchen Transfer? Die Methoden aus der Forschung müssen anwendungstauglich gemacht werden. Die Firmen müssen sich davon überzeugen können, daß die Methoden sinnvoll einsetzbar sind, z.B. indem Mustersubstanzen getestet werden. Das sind aber Aufgaben, die eine Universität normalerweise nicht erfüllen kann. Da geht es mehr um wissenschaftliche Ausbildung und Karriere und nicht um anwendungsorientierte Routine-Arbeit. Die Abwicklung einer solchen Auftragsforschung ist deshalb an der Universität nicht unproblematisch. Gleichzeitig ist sicher unbestreitbar, daß diejenigen, die eine Methode entwickelt haben, ihr auch bei den ersten Gehversuchen in der Praxis der industriellen Forschung am besten helfen können.

Um diesem Interessenkonflikt zu begegnen, wurde an der Universität Konstanz ein Technologietransfer-Zentrum für *in vitro* Pharmakologie und Toxi-

logie als organisatorische Einheit der Steinbeis-Stiftung des Landes Baden-Württemberg gegründet. Das Projekt wird mit einer Anschubfinanzierung des Wirtschaftsministeriums des Landes unterstützt. Als Leiter des Zentrums fungiert ehrenamtlich Albrecht Wendel, Ordinarius für Biochemische Pharmakologie an der Universität Konstanz. In der Arbeitsgruppe Wendel wurden in den letzten Jahren von Thomas Hartung erfolgreiche und teilweise mit Tierschutzpreisen bedachte Alternativmethoden zu Tierversuchen entwickelt (*ALTEX* 10, 16–24, 1993, und *ALTEX* 12, 70–75, 1995). Diese Methoden zur Entzündungsforschung und zur Pyrogentestung stellen auch das erste Aufgabengebiet des neuen Zentrums dar.

Was unterscheidet nun ein Steinbeis-Zentrum von einem Institut? Zunächst einmal gibt es praktisch keine festen Mitarbeiter. Für die jeweiligen Projekte werden die entsprechenden Fachleute gezielt unter Vertrag genommen. Das können Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, technische Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter oder auch studentische Hilfskräfte sein. Als Auftraggeber können sowohl Unternehmen als auch die öffentliche Hand durch Forschungs-Förderungsprogramme agieren. Durch die Anbindung an die Universität soll ein direkter Gedankenaustausch und die gemeinsame Nutzung von Infrastruktur möglich gemacht werden. So ist beabsichtigt, das Transfer-Zentrum zumindest in der Startphase in Räumen der Universität unterzubringen. Einrichtungen der Universität Konstanz sollen dann bei Bedarf als Unterauftragnehmer in Anspruch genommen werden. So könnte das neue Zentrum indirekt auch Drittmittel für andere universitäre Arbeitsgruppen einwerben.

Damit ist die Universität Konstanz die erste Universität, die sich gezielt mit einem eigenen Zentrum für Alternativen zum Tierversuch einsetzt. Diese Bestrebungen wurzeln jedoch in den

langen Vorarbeiten an der Fakultät für Biologie und der Tierforschungsanlage. Durch die neue Einrichtung soll nun der Übergang solcher Methoden in die Praxis katalysiert werden. Dieses ehrgeizige Ziel wird sich nur verwirklichen lassen, wenn diese Initiative eine breite Unterstützung aus Forschung und Industrie, aber auch von Privatleuten erfährt.

Leistungsangebot:

- Entwicklung und Verbesserung von *in vitro* Methoden
- Adaptation der Methoden an industrielle Bedürfnisse und behördliche Akzeptanz
- Teilnahme an Validierungsstudien von Ersatzmethoden
- Substanzprüfung und Messungen im Auftrag
- Verbesserung des Erkenntnisgewinns an behandelten Freiwilligen und Patienten durch neue Meßmethoden
- Informationsarbeit im Auftrag wie Methodenverbreitung, Organisation von Weiterbildungsveranstaltungen (Kurse, Seminare, Kongresse) und Publikationen

Ausrüstung:

Mehrere Zellkultur- und Organperfusion-Laboratorien können projektbezogen genutzt werden; Erfahrungen mit präklinischen Substanzprüfungen an Mensch und Tier sind vorhanden; projektbezogen stehen als freie Mitarbeiter verschiedene Ärzte, Pharmakologen, Toxikologen, Biochemiker und Biologen zur Verfügung.

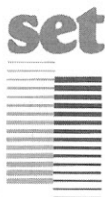
Beispielhafte Projekte:

- Substanzprüfung in Modellen der Entzündungsforschung
- Pyrogentestung im humanen Zellmodell
- Immuntoxikologische Bewertung von (insbesondere gentechnischen) Wirkstoffen

har

Korrespondenzadresse

Albrecht Wendel
Universität Konstanz
Biochemische Pharmakologie
D-78464 Konstanz
Tel.: +49-7531-882229
FAX: +49-7531-883099



Jahresbericht der Stiftung zur Förderung der Erforschung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zur Einschränkung von Tierversuchen (set) 94/95

Die Stiftung hat es sich zur Aufgabe gemacht, insbesondere solche Vorhaben zu fördern, die bislang von anderen Förderschwerpunkten nicht abgedeckt werden. Hierzu gehören vor allem Projekte, die für den Anwender den Umgang mit Alternativmethoden erleichtern sollen, Projekte, die einen Beitrag zum Dialog zwischen Anwendern und Behörden leisten sowie ausgewählte Forschungsprojekte, die von der Art und vom Umfang her weder zum BMBF-Förderschwerpunkt noch in den Rahmen der ZEBET-Förderung passen. Oberstes Kriterium für die Stiftung war und ist dabei, daß jedes Projekt einen erkennbaren Beitrag zur Einschränkung von Tierversuchen leistet.

Wie schon in den vergangenen Jahren wurden 1994 und 1995 weitere Kurse zur Einführung in die Hirnschnitttechnik im Institut von Professor Haas in Düsseldorf gefördert. Ebenso wurde ein Zellkulturkursus von Professor Lindl gefördert, um jungen Wissenschaftlern die Gelegenheit zu geben, sich in die Zellkulturtechnik einzuarbeiten. Mit Unterstützung der Stiftung konnte inzwischen die „Gelbe Liste zu tierversuchsfreien Methoden im Studium“ herausgegeben werden. Die BMFT-Studie zur „Evaluierung der BMFT-Förderung von Forschungsprojekten zur Entwicklung von Ersatzmethoden zu Tierversuchen in der Zeit von 1982 bis 1992“ ist veröffentlicht und kann beim BMBF angefordert werden.

Von insgesamt 45 Anträgen an die Stiftung wurden folgende neue Projekte in die Förderung aufgenommen:

- ein Projekt zur Entwicklung, Standardisierung und Validierung eines *in vitro*-Modells des arthrotisch veränderten Gelenkknorpels von Dr. Steinmeyer (Universität Bonn). Das Modell soll u.a. bei den aufgrund der Arzneimittelprüfrichtlinien durchzuführenden präklinischen Prüfungen eingesetzt werden und innerhalb kurzer Zeit Aussagen über bekannte und neue Arzneistoffe hinsichtlich ihrer antiarthrotischen oder knorpel-

destruktiven Wirkungen ermöglichen. Die bisher vorliegenden Ergebnisse sind vielversprechend.

- ein Projekt von Professor Dr. Hoffmann (Universität München), bei dem stabile Kalzium-Kanal-Einheiten in eukariote Zelllinien integriert und so ein *in vitro*-Modell zur Wirksamkeitsprüfung von Arzneistoffen etabliert werden soll.
- eine Studie von Professor Dr. Hescheler (Universität Köln) zur neuronalen Differenzierung und Wirkung embryotoxischer Substanzen an Neuronen der embryonalen Stammzellen BLC VI. Ziel des Projektes ist die Etablierung einer vollständig tierversuchsfreien Methode zur vor-klinischen Testung von potentiell embryo- oder neurotoxischen Substanzen auf der Grundlage dieser permanenten embryonalen Zelllinie, sowie
- eine prospektive multizentrische Studie von Professor Dr. Knobloch (Universität Tübingen) zur Evaluierung der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) als Tierversuchersatz zum Nachweis von *Toxoplasma Gondii* bei konnataler Toxoplasmose, Transplantatenempfängern und Patienten mit Immundefekt.

Außerdem hat die Stiftung beschlossen, ein Gutachten zu der Frage in Auftrag zu geben, inwieweit der Hund als zweite Spezies für die Sicherheitsprüfung bei der Zulassung von Pflanzenschutzmitteln wirklich erforderlich ist. Hierzu werden die für die Zulassung vorgelegten Untersuchungsunterlagen von 220 Pflanzenschutzmitteln überprüft und bewertet. Ein Workshop zu der Frage, inwieweit die Art der Haltung von Versuchstieren Versuchsergebnisse beeinflussen kann, ist für 1996 geplant.

Anträge, die von der Stiftung nicht gefördert wurden, wurden entweder mit entsprechender Empfehlung an das BMBF oder an ZEBET weitergeleitet, oder sie passten von ihrer Art und Zielsetzung her nicht in den von der

Stiftungssatzung vorgegebenen Rahmen.

Nachdem sich die forschenden Pharma-Unternehmen zum Verband der forschenden Arzneimittelhersteller (VFA) zusammengeschlossen und damit gleichzeitig ihre Mitgliedschaft im Bundesverband der pharmazeutischen Industrie (BPI) beendet haben, hat der BPI seine Trägerschaft in der Stiftung aufgekündigt. Dank intensiver Gespräche hat der VFA sich nun bereit erklärt, den Platz des BPI in der Stiftung einzunehmen und bereits weitere Fördermittel für das Jahr 96 fest zugesagt.

Die Informationsbroschüre der Stiftung ist inzwischen auch in englischer Sprache erschienen. Nicht zuletzt dadurch hat sich der Bekanntheitsgrad der Stiftung im Ausland beträchtlich erhöht. Trotzdem ist zu erwarten, daß der Stiftungsrat einer Empfehlung des Stiftungskuratoriums folgen wird, die Aktivitäten der Stiftung weiterhin vor allem auf den deutschen Raum zu beschränken.

Die personelle Zusammensetzung der Stiftungsgremien garantiert weitgehende Transparenz bezüglich der an die verschiedenen Institutionen in Deutschland gerichteten Anträge auf Förderung von Alternativmethodenprojekten. Ein intensiver Informationsaustausch mit dem Europäischen Validierungszentrum (ECVAM) in Ispra stellt sicher, daß Überschneidungen der Aktivitäten auch auf internationaler Ebene verhindert werden können. Im Juni 95 fand in Bonn ein Gespräch zwischen dem Leiter von ECVAM, Michael Balls, und Vertretern der Stiftung statt. Im übrigen ist ein ständiger Informationsaustausch dadurch gewährleistet, daß drei Vertreter der Stiftung im wissenschaftlichen Beratungskomitee von ECVAM vertreten sind.

Wer einen Antrag an die Stiftung richten, Ideen oder Fragen loswerden will, kann sich an den Geschäftsführer der Stiftung, Dr. Adalbert Schlitt, Kaiserstraße 60, D-55116 Mainz wenden.

ru



CORNER

Mit diesem Heft startet ALTEX unter dem Namen ECVAM CORNER eine neue Rubrik, die fester Bestandteil aller künftigen Ausgaben werden soll. Ermöglicht wird diese aktuelle Berichterstattung über die neuesten Nachrichten und Standpunkte von ECVAM durch die Anstellung von Frau Marlies Halder, die seit dem 2. Oktober 1995 bei ECVAM arbeitet und als Kontaktperson zum deutschsprachigen Raum fungiert. Sie ist telefonisch zu erreichen unter +39-332-785-996 und per Fax unter +39-332-785-336.

Hier ist ihr erster Bericht:

Als erstes möchte ECVAM der ALTEX Redaktion ganz herzlich für die Einrichtung des „ECVAM-Corner“ danken. ECVAM sieht hierin eine hervorragende Möglichkeit, dem deutschsprachigen Raum seine Aktivitäten näher zu bringen und den Informationsaustausch zu fördern.

Viele von Ihnen kennen ECVAM bereits, trotzdem wollen wir an dieser

Stelle kurz seine Aufgaben erläutern. ECVAM steht für *European Center for Validation of Alternative Methods* und gehört zum Umweltinstitut (*Environment Institute*) der Gemeinsamen Forschungsstelle (*Joint Research Centre, JCR*) der Kommission der Europäischen Gemeinschaften (KEG) in Ispra, Italien.

ECVAM wurde von der KEG eingerichtet, um

1. die Validierung von alternativen Testmethoden innerhalb der Europäischen Union zu koordinieren,
2. den Informationsaustausch zur Entwicklung von alternativen Testmethoden zu fördern,
3. eine Datenbank zu Alternativmethoden aufzubauen, zu unterhalten und zu managen und
4. den Dialog zwischen Gesetzgebern, der Industrie, biomedizinischen Wissenschaftlern, Verbraucherorganisationen und Tierschutzgruppen im Hinblick auf die Entwicklung, Validierung und internationale An-

erkennung von alternativen Testmethoden zu fördern.

Im Oktober 1994 hat ECVAM ein neues Gebäude bezogen und verfügt nun über eigene Laborräume und eine Informatikabteilung, wichtige Voraussetzungen, um an Prävalidierungs- und Validierungsstudien teilzunehmen und Schulungen abzuhalten.

ECVAM wird von Prof. Michael Balls geleitet. Zur Zeit arbeiten 25 Personen in der Verwaltung oder als wissenschaftliche Mitarbeiter, Gastwissenschaftler, Postdocs, Doktoranden oder Diplomanden für ECVAM.

Zum Abschluß möchten wir Sie daran erinnern, daß die Europäische Kommission in der Juliausgabe des Amtsblattes der Europäischen Gemeinschaften alle interessierten Institutionen aufgerufen hat, ihr Interesse an einer Zusammenarbeit mit ECVAM auf dem Gebiet der Validierung alternativer Testmethoden zu bekunden (s. ALTEX 3, 95, S. 167). Wer sich registrieren lassen will oder Fragen hierzu hat, sollte sich mit Dr. Erminio Marafante, ECVAM, JCR, *Environment Institute*, TP 580, I-21020 Ispra (VA), Italien, Fax +39-332-785-336 in Verbindung setzen.

In der nächsten Ausgabe des ECVAM Corner erfahren Sie mehr über die ECVAM-Mitarbeiter und ihre Arbeitgebiete.

hal

Verleihung des BMG Forschungspreises 1994

Anläßlich der 14. Verleihung des Tierschutzforschungspreises durch die Parlamentarische Staatssekretärin **Sabine Bergmann-Pohl** wurde vom ZEBET im BgVV in Berlin ein wissenschaftliches Kolloquium veranstaltet. Der Preis wurde an drei Arbeitsgruppen verliehen. Aus jeder Arbeitsgruppe referierte einer der Preisträger über die ausgezeichneten Forschungsvorhaben. **Klaus Cußler, Heike Gyra und Rolf Beckmann** (Paul-Ehrlich-Institut, Langen) entwickeln serologische Prüfmethoden zum Ersatz von Infektionsversuchen bei der Wirksamkeitsprüfung

von Rotlaufimpfstoffen (s. Beckmann und Cußler, *ALTEX 11*, Supplement 1994, 39–45). Entsprechend der Vorschriften im Deutschen und Europäischen Arzneibuch muß die Chargenprüfung dieses Impfstoffes in einem Mäuseschutzversuch vorgenommen werden. Der Versuch ist stark belastend, etwa 10.000 Mäuse werden jährlich benötigt, die Hälfte davon stirbt an der Infektion. Auch Schweine als sogenannte Zieltiere (sie sind es, für die der Impfstoff hergestellt wird) werden in die Untersuchungen einbezogen. Forschungsziel der Arbeitsgruppe im Paul-

Ehrlich-Institut ist es, die Infektionsversuche durch geeignete serologische *in vitro* Bestimmungsmethoden zu ersetzen. Es gelang, das protektive Antigen, das Oberflächenstrukturen der bakteriellen Zellwand des Krankheitserregers *Erysipelothrix rhusiopathiae* enthält, zu gewinnen und zu charakterisieren. Dieses Antigen war nun die Grundlage für die Entwicklung zweier ELISAs, die es erlauben, in Seren von geimpften Schweinen und Mäusen schützende Antikörper nachzuweisen. Die *in vitro* Ergebnisse korrelieren mit den *in vivo* Werten der Maus. Das Tiermodell weist jedoch offensichtlich so erhebliche Mängel auf, daß es als Bezugsmodell für die Validierung der

Ersatzmethode ungeeignet ist. Die serologischen Ergebnisse sollen daher mit den Schutzversuchen am Schwein verglichen werden, um Titer-Richtwerte für die Wirksamkeitsprüfung festzulegen. Es besteht eine realistische Aussicht, beide Tierversuche durch die serologischen Methoden abzulösen. Die Studien zur Validierung werden nach Absprache mit der Europäischen Arzneibuchkommission durchgeführt.

Harald Enzmann, Christiane Kühlem und Eckhard Löser (Institut für Toxikologie der BAYER AG, Wuppertal) sowie **Peter Bannasch** (DKfZ, Heidelberg) beschäftigen sich mit dem *in ovo* Modell der Karzinogenese. Bei den Untersuchungen zum Ausschluß der krebserregenden Wirkung von chemischen Stoffen und Zubereitungen sind von den Behörden Versuche vorgeschrieben, die bis zu zwei Jahren und länger dauern können. Durch die Untersuchung von Substanzen *in ovo* kann möglicherweise die Anzahl der durchgeführten Krebsentstehungsstudien deutlich verringert werden. Testsubstanzen werden vor oder am Anfang des ersten Bebrütungstages in befruchtete Puteneier injiziert. Bei krebserregenden Substanzen bilden sich charakteristische knötchenförmige Tumorstadien aus, die als fokale Präneoplasien bezeichnet werden. Die *in ovo* Befunde können auf den Menschen übertragen werden. Zusätzlich kann auch die toxi-

sche Wirkung von Substanzen auf das Erbgut nachgewiesen werden. Nach Gabe des gentoxisch wirkenden und krebserregenden Stoffes Diethylnitrosamin, der *in ovo* Tumorstadien erzeugt, zeigt sich die gentoxische Wirkung durch eine konzentrationsabhängige Schädigung der mitochondrialen DNS. Es zeigen sich auch konzentrationsabhängige Wirkungen auf die Größe der Zellkerne embryonaler Leberzellen. Die *in ovo* durchgeführten Untersuchungen erfolgen vor der Ausbildung von funktionsfähigem neuronalen Gewebe. Schmerzen und Leiden können mit diesem Modell also sicher ausgeschlossen werden. Durch *in ovo* Versuche können positive krebserregende Stoffe frühzeitig erkannt und vom Tierversuch ausgeschlossen werden. Es kann dadurch eine Verringerung der Tierversuche zur Prüfung auf ihre Leberkrebsauslösende Wirkung um bis zu 40% erreicht werden.

Dietmar Schiffmann (Universität Rostock), **Hariolf Fritzenschaf, Martin Kohlpöth und Brigitte Rusche** (Akademie für Tierschutz, Neubiberg) haben den BMG-Tierschutzpreis für ihre Arbeiten mit dem Mikrokerntest an Syrischen Hamsterembryofibroblasten (SHE) erhalten. Sie wollen damit den *in vivo* Test an Mäusen zur Untersuchung der Mutagenität von Testsubstanzen ersetzen. Beim Mäusetest werden den Tieren die Substanzen in

hohen Dosen verabreicht, was häufig zu starken Schmerzen bei den Versuchstieren führt. Die *in vitro* kultivierten SHE-Zellen haben noch eine gute Metabolisierungsfähigkeit. Beim Test werden nach Verabreichung einer Substanz über das Medium die in den SHE-Zellen entstehenden Mikrokerne ausgezählt und als Maßstab für die schädigende Wirkung genommen. In einer mehrjährigen Studie wurden 75 Stoffe unterschiedlichster chemischer Natur mehrfach im SHE-Mikrokerntest untersucht. 85% der untersuchten krebserregenden Stoffe lieferten ein positives und alle nicht-krebserregenden Stoffe zeigten ein negatives Ergebnis. Bemerkenswert sind auch neue Untersuchungsergebnisse, nach denen auch nicht-erbgutverändernde, aber krebserregende Stoffe, wie z.B. Methylchlorphenipat, Oxazepam und Diethylhexylphthalat eine Mikrokernelbildung in SHE-Zellen auslösen können. Eine Weiterentwicklung des SHE-Mikrokerntests wird mit modernen physikalischen Methoden angestrebt. Der SHE-Mikrokerntest hat gute Chancen, als *in vitro* Test zur Prüfung auf gentoxische Eigenschaften in internationale Prüfrichtlinien aufgenommen zu werden. Es müssen jedoch erst noch Überprüfungen in weiteren Laboratorien zur Validierung durchgeführt werden.

fpg

Verleihung des „Herbert-Stiller-Preises“ 1995

Am 23.9.95 hat die Vereinigung „Ärzte gegen Tierversuche“ e.V., Frankfurt, den mit 25.000 DM dotierten „Herbert-Stiller-Preis“ zu gleichen Teilen an Dr. Stefan Rosewicz, Freie Universität Berlin, und an Dr. Peter Wingenfeld, Universität Köln, verliehen. Der Preis wird für wissenschaftliche Arbeiten vergeben, die sich ohne Tierexperimente mit Ursachen und Therapieformen menschlicher Krankheiten beschäftigen und einen wichtigen Beitrag für den medizinischen Fortschritt leisten.

Der eine Preisträger, Privatdozent Dr. Rosewicz, untersuchte Möglichkei-

ten zur Hemmung von in Kultur wachsenden Krebszellen der Bauchspeicheldrüse, um klinische Therapiestrategien zur Behandlung des Pankreaskarzinoms zu erarbeiten. Nach seiner Aussage konnten die Ergebnisse nur mit den gezüchteten Krebszellen erhalten werden – weder in Tierexperimenten noch durch Studien mit Zellen von frisch getöteten Tieren hätte man zu den ermutigenden Ergebnissen bezüglich der Therapie dieser besonders bösartigen Krebsform gelangen können.

Der andere Preisträger, Dr. Wingenfeld, beschäftigt sich in Zusammenarbeit mit dem Direktor der Kölner

Universitäts-Kinderklinik, Prof. Dr. Dietrich Michalk, mit der Konservierung von menschlichen Organen für Transplantationen. Mit Hilfe von Kulturen von tubulären Nierenzellen wurde *in vitro* der Einfluß von stabilisierenden Zusätzen wie etwa der Aminosäure Taurin untersucht. Das Ziel der beiden Wissenschaftler besteht darin, die Transplantation menschlicher Organe bzw. deren Konservierung nach der erfolgten Organentnahme zu verbessern.

Im weiteren verlieh die Organisation einen Promotionspreis in Höhe von 10.000 DM an Dr. Martina Linde-Behringer, Universität Erlangen-Nürnberg. Frau Dr. Linde-Behringer arbei-

tete im Rahmen ihrer Doktorarbeit mit Zellen des menschlichen Auges (retinales Pigmentepithel), die von verstorbenen Organspendern stammten. In Zellkulturen wurden bestimmte Augenerkrankungen wie die proliferative Vitreoretinopathie nachgeahmt und Ansätze zur medikamentösen Therapie überprüft. Auch für diese Studien waren keine Tierexperimente nötig.

Die Vereinigung "Ärzte gegen Tierversuche" e.V. sieht im zunehmenden wissenschaftlichen Einsatz von *in vitro*

Systemen, wie sie auch von den Preisträgern vorgestellt wurden, einen wichtigen Schritt auf dem Weg zur Abschaffung der tierexperimentellen Forschung.

Weitere Informationen stellt die Geschäftsstelle der Vereinigung "Ärzte gegen Tierversuche" e.V. umgehend per Post, Telefon und Fax zur Verfügung. Adresse: Nußzeil 50, D-60433 Frankfurt, Tel. +49 69 51 94 11, Fax +49 69 51 95 07.

**Bundesministerium für Gesundheit
Fünfzehnte Ausschreibung eines Forschungspreises
zur Förderung von methodischen Arbeiten mit dem Ziel
der Einschränkung und des Ersatzes von Tierversuchen
vom 22.08.1995**

Die rechtlichen Anforderungen zum Schutze der Gesundheit des Verbrauchers machen nach dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft noch immer Tierversuche bei der Entwicklung, Prüfung und Kontrolle von chemischen und pflanzlichen Stoffen, insbesondere im Bereich der Arzneimittel, Lebensmittelzusatzstoffe und Bedarfsgegenstände sowie bei der Prüfung und Kontrolle kosmetischer Mittel erforderlich. Um die Forschung anzuregen, nach Möglichkeiten zur Einschränkung oder zum Ersatz dieser Tierversuche zu suchen, schreibt der Bundesminister für Gesundheit jährlich einen Forschungspreis im Wert von 30.000,— DM aus.

Der Preis wird für wissenschaftliche Arbeiten ausgeschrieben, die im Sinne der Zielsetzung einen Beitrag insbesondere zur Weiterentwicklung pharmakologisch-toxikologischer Untersuchungsverfahren, wie z.B. zur Bestimmung der akuten, subchronischen und chronischen Toxizität, der erbgutverändernden, tumor-erzeugenden, fruchtbarkeits- und fruchtschädigenden Eigenschaften sowie der nutzbringenden Wirkungen, leisten. In den Arbeiten soll

auch auf den biologischen Aussagewert der Ergebnisse für den Menschen eingegangen werden. Eine Begründung der Relevanz für den Tier-schutz ist beizufügen.

Die Bewerber werden gebeten, nur eine unveröffentlichte wissenschaftliche Arbeit oder eine wissenschaftliche Publikation, deren Veröffentlichung nicht länger als zwei Jahre zurückliegt, **bis zum 29. Dezember 1995** dem Bundesministerium für Gesundheit, Am Propsthoof 78a, D-53121 Bonn, in achtfacher Ausfertigung (einschließlich der Anlagen) einzureichen. Später eingehende Bewerbungen können für diese Ausschreibung nicht berücksichtigt werden. Die Arbeit muß in deutscher oder englischer Sprache abgefaßt sein. Bei umfangreicheren Unterlagen wird um eine Zusammenfassung des Inhaltes gebeten.

Die Vergabe des Preises erfolgt auf Vorschlag eines unabhängigen Preiskuratoriums, das aus Sachverständigen besteht.

Eine Rücksendung der eingereichten Unterlagen ist nicht möglich. Der Bundesminister für Gesundheit Im Auftrag
Dr. Kothmann

**Stiftung Forschung 3R: Call
for 3R-Research Proposals
Programme and Funding**

The Swiss FOUNDATION RESEARCH 3R promotes research to reduce, replace and refine the use of animals in biomedical tests. In this context, «refine» means the minimization of animal discomfort, stress and pain when alternative, animal-free testing is not feasible.

A total of Sfr. 900 000.— are presently available. The Foundation is confident that it will be possible to continue funding at this level in the future. Research grants are issued on a competitive basis with preference given to projects promising applicability in the near future.

Funding Priorities

The priorities include new testing models for:

- therapy of arthritis
- anticonvulsive therapy
- antimicrobial prophylaxis and therapy
- therapy of septic shock

Research proposals promoting the goals of 3R in these areas are welcomed.

The Foundation selected these particular animal models as priorities for the following reasons:

- these animal models are used in routine testing
- comprehensive, validated *in vitro* alternatives are not yet available
- these experimental procedures involve a considerable amount of stress, pain or discomfort
- ethical considerations using these animal models.

Deadline for submission of proposals: March 1, 1996. Send project proposals to: Stiftung Forschung 3R, P.O.Box 149, CH-3110 Münsingen.

For further information please contact Mr. R. Greber, Phone +41-31-3238383, Fax +41-31-3238570, E-mail greber@ivi.ch

Ausschreibung für den Felix-Wankel-Tierschutz-Forschungspreis 1996

Der Felix-Wankel-Tierschutz-Forschungspreis wird jedes Jahr in der Ludwig-Maximilians-Universität München für hervorragende wissenschaftliche Arbeiten verliehen, deren Ziel bzw. Ergebnis es ist bzw. sein kann, Versuche am und mit dem lebenden Tier einschließlich Eingriffe zu Aus-, Fort- und Weiterbildung einzuschränken und, soweit möglich, entbehrlich zu machen, sowie für hervorragende wissenschaftliche Arbeiten, die dem Gedanken des Tierschutzes allgemein dienlich und förderlich sein können.

Der Preis ist mit maximal DM 50.000,- dotiert, eine Aufteilung des Preises auf mehrere Preisträger ist

möglich. Vorschlagsberechtigt sind wissenschaftliche Institutionen und wissenschaftliche Fachgesellschaften. Vorgeschlagen werden können Personen und Gruppen, die in der Forschung im In- und Ausland tätig sind. Eigenbewerbung ist nicht möglich. Die Arbeiten sollten neueren Ursprungs sein und eigene Forschungsarbeiten enthalten. Sie müssen im Druck vorliegen oder zur Publikation geeignet sein. Bereits anderweitig mit einem Tierschutzpreis ausgezeichnete Arbeiten werden in der Regel nicht berücksichtigt.

Mit dem Vorschlag müssen die Arbeiten in dreifacher Ausfertigung eingereicht werden. Von den Arbeiten ist zusätzlich eine Zusammenfassung von

max. 5 Seiten in deutscher Sprache vorzulegen. Ein Exemplar der vorgelegten Arbeiten bleibt bei den Akten des Kuratoriums.

Die Vorschläge mit den Arbeiten müssen bis 31. Januar 1996 beim Dekanat der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität vorliegen. Über die Zuerkennung des Preises entscheidet das Kuratorium des Felix-Wankel-Tierschutz-Forschungspreises; sie erfolgt unter Ausschluß des Rechtsweges.

Weitere Auskünfte erteilt das Dekanat der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, Veterinärstr. 13, D-80539 München, Tel. +49-89-2180-2512 bzw. das Pressereferat der Universität, Geschwister-Scholl-Platz 1, D-80539 München, Tel. +49-89-2180-3423.

Neuer Anlauf zur Novellierung des deutschen Tierschutzgesetzes

Nachdem die letzte, von Baden-Württemberg ausgegangene Initiative zur Novellierung des Tierschutzgesetzes 1994 im Bundestag zwar angenommen wurde, an der fehlenden Bundesratsmehrheit aber gescheitert ist, hat die Bundesregierung nunmehr selbst die Gesetzesinitiative ergriffen.

Es soll mit den zahlreichen Änderungen hauptsächlich der Vollzug des Gesetzes verbessert werden. Darüber hinaus soll durch die Novellierung vor allem die Anpassung an europäische Vorschriften gewährleistet sein.

Vor allem soll eine ausreichende Qualifikation der verantwortlichen Personen, die Tiere halten, betreuen, züchten, ausbilden, transportieren oder töten, sichergestellt sein.

Auch sind die Verbotsnormen in §3 (Verbot Tieren Leistungen abzuverlangen, denen sie wegen ihres körperlichen Zustands nicht gewachsen sind, Dopingverbot) erweitert worden.

Das bisher auf die Entwicklung von dekorativen Kosmetika beschränkte grundsätzliche Verbot der Durchführung von Tierversuchen wird in EG-konformer Weise auf sämtliche Kosmetika ausgedehnt.

Routinemäßige Eingriffe und Behandlungen an Tieren zur Herstellung,

Gewinnung, Aufbewahrung oder Vermehrung von Stoffen, Produkten oder Organismen werden nun bundeseinheitlich der Anzeigepflicht unterworfen. Bisher gab es Bundesländer, die diese Maßnahmen nicht als Tierversuche gewertet haben, also auch keine Anzeige verlangten, und andere, in denen diese Eingriffe (u.a. die Gewinnung von Antikörpern) sogar der Genehmigungspflicht unterlagen.

Insgesamt gesehen dürfte die Novellierung eine Vereinheitlichung des Vollzugs innerhalb Deutschlands voranbringen und auch die Grundlage dafür schaffen, daß die deutsche Tierversuchstatistik mit den Zahlen aus anderen EG-Ländern zu vergleichen ist.

Nicht bei allen Verbänden fand der Entwurf des für den Tierschutz federführenden Ministeriums für Landwirtschaft und Forsten uneingeschränkte Zustimmung. Erwartungsgemäß ging er den Wissenschaftsorganisationen zu weit, den Tierschutzorganisationen nicht weit genug (siehe auch Kommentare der TVT und des DTB zur Novellierung auf Seite 227f).

fpg

Revision der Tierschutzverordnung in der Schweiz

Anders als in Deutschland hat die Schweiz zum Vollzug des Tierschutzgesetzes 1981 eine umfangreiche Tierschutzverordnung erlassen, in der im Detail geregelt wird, was im Gesetz aus verständlichen Gründen nicht alles stehen kann. Zuletzt wurde die Tierschutzverordnung 1991 revidiert. Seither wurde jedoch wiederholt eine weitergehende Revision dieser Tierschutzverordnung, vor allem von Tierschutzverbänden, gefordert. Es gab aber auch ein Postulat der Geschäftsprüfungskommission des Ständerats „Tierschutz Vollzugskonzept“ vom November 1993, in dem der mangelnde Vollzug des Tierschutzgesetzes gerügt wurde. Das Vollzugsdefizit steckt einmal im Detail, ist aber auch ein allgemeines Problem des schweizerischen Vollzugsföderalismus (siehe Rebsamen-Albisser, 1993, *Der Vollzug des Tierschutzrechts durch Bund und Kantone*. Bern, Stuttgart, Wien: Verlag Paul Haupt).

Vom Bundesamt für Veterinärwesen (BVET), wird der nun vorliegende Entwurf als Teilrevision bezeichnet. Diese dränge sich auf, weil die Erfahrung aus dem Vollzug des Tierschutz-

gesetzes seit 1981 gezeigt habe, daß neue Kenntnisse aus der Tierhaltungspraxis, der Tierschutzforschung und der Prüfung von Stalleinrichtungen zu berücksichtigen seien. Die Revision solle auch der Ratifizierung von drei europäischen Tierschutzübereinkommen durch die Schweiz gerecht werden. Dabei sollen einerseits bestehende Lücken in der Gesetzgebung geschlossen, dringliche Verbesserungen einbezogen und für den Vollzug handhabbare, möglichst präzise Regelungen erlas-

sen werden; andererseits solle eine übermäßige Regelungsdichte vermieden und sollen die Vorschriften auf das Notwendigste beschränkt werden. Die Entwürfe zur Revision wurden durch das BVET unter Beizug von mehreren Expertengruppen ausgearbeitet, in denen Fachleute aus der Tierhaltung, des Tierschutzes, der Veterinärmedizin, der Forschung und aus dem kantonalen Vollzug vertreten waren.

Nicht alle der in den letzten Jahren beim BVET vorgebrachten Anliegen für die Revision wurden in dem Entwurf berücksichtigt, weil sie aufgrund der Besprechungen in Expertengruppen entweder als teilweise zu weitgehend beurteilt, oder die vorgeschlagenen Regelungen als zu detailliert kritisiert worden seien.

(Siehe auch den Kommentar zum Entwurf der Revision der Tierschutzverordnung von Claudia Mertens Seite 229.)

fpg

Meinungen und Kommentare

Stellungnahme des Deutschen Tierschutzbundes e.V (DTB) zum Referentenentwurf zur Änderung des Tierschutzgesetzes

Im folgenden kann nur auszugsweise wiedergegeben werden, was der Deutsche Tierschutzbund (DTB) zur Änderung des Tierschutzgesetzes anzumerken hat. Wir beschränken uns auf die (gekürzte) Wiedergabe der Teile, die sich mit den gesetzlichen Regelungen zu Tierversuchen befassen.

Die Redaktion

Der Deutsche Tierschutzbund begrüßt grundsätzlich, daß die Bundesregierung die während der letzten Legislaturperiode gescheiterte Novellierung des Tierschutzgesetzes erneut aufgreift. Insbesondere begrüßen wir die erklärte Absicht, an dem Grundsatz, nicht hinter geltendes Recht zurückzugehen, festzuhalten. Diesen Grundsatz möchten wir deutlich unterstreichen. Es kann vor allem nicht angehen, daß die ethische Verpflichtung, Tiere als unsere Mitgeschöpfe zu schützen, konjunkturellen Schwankungen und Diskussionen um die angebliche Gefährdung des Standorts Deutschland unterworfen wird.

Allerdings ist auch nicht akzeptabel, wenn sich die Bundesregierung erklärtermaßen auf einen Minimal-Änderungsvorschlag zurückzieht. So sehr wir die im Novellierungsvorschlag angesprochenen Verbesserungen begrüßen, sehen wir doch im Interesse des Tierschutzes einen weitergehenden Novellierungsbedarf, sowohl bei den

angesprochenen Paragraphen als auch darüber hinaus...

Stellungnahme zum Referentenentwurf:

Der DTB begrüßt die Bestimmung, ... wonach das grundsätzliche Verbot von Tierversuchen nun auch für pflegende Kosmetika gelten soll. Die Möglichkeit, die Verbote ... durch eine Verordnungsermächtigung ... unmittelbar zu relativieren, lehnen wir indes – auch in Kenntnis der europäischen Bestimmungen – weiterhin ab. Es ist dringend geboten, daß die BRD hier die Vorreiterrolle nicht aufgibt...

Die Definition des Begriffes „Tierversuch“ muß auch Eingriffe und Behandlungen zu Aus-, Fort- und Weiterbildungszwecken sowie alle weiteren möglichen und praktizierten Eingriffe und Behandlungen an Tieren, die mit Schmerzen, psychischen oder physischen Leiden oder Schäden verbunden sein können und nicht der Wiederherstellung der Gesundheit des Tieres dienen, erfassen. Auf alle diese Tierversuche sind alle Folgebestimmungen des §7 anzuwenden.

Unverzichtbar ist aus unserer Sicht, daß Eingriffe und Behandlungen am Erbgut von Tieren in jedem Fall als Tierversuch zu erfassen sind. Es ist nicht von vorneherein abschätzbar, ob die Folgen eines solchen Eingriffs oder einer solchen Behandlung für das Tier

und seine Nachkommen nicht doch erheblich sind. Zudem ist jeder Einzelfall von besonderer ethischer Brisanz, so daß in jedem Fall alle für Tierversuche geltenden Bestimmungen anzuwenden sind...

(Durch) die Neuformulierung des §8 Absatz 7 Satz ... 2 (sollen) geänderte Versuchsvorhaben von der Genehmigungspflicht befreit werden. Der DTB wendet sich entschieden gegen jede weitere Aufweichung der Genehmigungspflicht für Tierversuche. Gerade dieser Vorschlag öffnet Versuchsleitern Tür und Tor, sich der Genehmigung zu entziehen, indem neue Versuchsvorhaben solange umetikettiert und umdefiniert werden, bis sie als bloße Änderung eines bereits genehmigten Vorhabens durchgehen können...

Andere Änderungen ... könnten dagegen in der Tat „marginal“ sein. Doch ob eine marginale oder wesentliche Änderung eines Versuchsvorhabens vorliegt, kann letztlich nur nach eingehender Prüfung durch die Behörde bzw. die Beratende Kommission festgestellt werden. Dies aber erfordert die erneute Beantragung des Versuchsvorhabens...

Es muß unbedingt klargestellt werden, daß die Prüfung der Genehmigungsanträge nicht nur auf formale Kriterien beschränkt bleiben darf.

Nach Auffassung des Bundesverwaltungsgerichts in Berlin erlaubt die gegenwärtige Formulierung des §8 Abs. 3 nur eine formale Überprüfung der Darlegung des Antragstellers. Dies

gesetzes seit 1981 gezeigt habe, daß neue Kenntnisse aus der Tierhaltungspraxis, der Tierschutzforschung und der Prüfung von Stalleinrichtungen zu berücksichtigen seien. Die Revision solle auch der Ratifizierung von drei europäischen Tierschutzübereinkommen durch die Schweiz gerecht werden. Dabei sollen einerseits bestehende Lücken in der Gesetzgebung geschlossen, dringliche Verbesserungen einbezogen und für den Vollzug handhabbare, möglichst präzise Regelungen erlas-

sen werden; andererseits solle eine übermäßige Regelungsdichte vermieden und sollen die Vorschriften auf das Notwendigste beschränkt werden. Die Entwürfe zur Revision wurden durch das BVET unter Beizug von mehreren Expertengruppen ausgearbeitet, in denen Fachleute aus der Tierhaltung, des Tierschutzes, der Veterinärmedizin, der Forschung und aus dem kantonalen Vollzug vertreten waren.

Nicht alle der in den letzten Jahren beim BVET vorgebrachten Anliegen für die Revision wurden in dem Entwurf berücksichtigt, weil sie aufgrund der Besprechungen in Expertengruppen entweder als teilweise zu weitgehend beurteilt, oder die vorgeschlagenen Regelungen als zu detailliert kritisiert worden seien.

(Siehe auch den Kommentar zum Entwurf der Revision der Tierschutzverordnung von Claudia Mertens Seite 229.)

fpg

Meinungen und Kommentare

Stellungnahme des Deutschen Tierschutzbundes e.V (DTB) zum Referentenentwurf zur Änderung des Tierschutzgesetzes

Im folgenden kann nur auszugsweise wiedergegeben werden, was der Deutsche Tierschutzbund (DTB) zur Änderung des Tierschutzgesetzes anzumerken hat. Wir beschränken uns auf die (gekürzte) Wiedergabe der Teile, die sich mit den gesetzlichen Regelungen zu Tierversuchen befassen.

Die Redaktion

Der Deutsche Tierschutzbund begrüßt grundsätzlich, daß die Bundesregierung die während der letzten Legislaturperiode gescheiterte Novellierung des Tierschutzgesetzes erneut aufgreift. Insbesondere begrüßen wir die erklärte Absicht, an dem Grundsatz, nicht hinter geltendes Recht zurückzugehen, festzuhalten. Diesen Grundsatz möchten wir deutlich unterstreichen. Es kann vor allem nicht angehen, daß die ethische Verpflichtung, Tiere als unsere Mitgeschöpfe zu schützen, konjunkturellen Schwankungen und Diskussionen um die angebliche Gefährdung des Standorts Deutschland unterworfen wird.

Allerdings ist auch nicht akzeptabel, wenn sich die Bundesregierung erklärtermaßen auf einen Minimal-Änderungsvorschlag zurückzieht. So sehr wir die im Novellierungsvorschlag angesprochenen Verbesserungen begrüßen, sehen wir doch im Interesse des Tierschutzes einen weitergehenden Novellierungsbedarf, sowohl bei den

angesprochenen Paragraphen als auch darüber hinaus...

Stellungnahme zum Referentenentwurf:

Der DTB begrüßt die Bestimmung, ... wonach das grundsätzliche Verbot von Tierversuchen nun auch für pflegende Kosmetika gelten soll. Die Möglichkeit, die Verbote ... durch eine Verordnungsermächtigung ... unmittelbar zu relativieren, lehnen wir indes – auch in Kenntnis der europäischen Bestimmungen – weiterhin ab. Es ist dringend geboten, daß die BRD hier die Vorreiterrolle nicht aufgibt...

Die Definition des Begriffes „Tierversuch“ muß auch Eingriffe und Behandlungen zu Aus-, Fort- und Weiterbildungszwecken sowie alle weiteren möglichen und praktizierten Eingriffe und Behandlungen an Tieren, die mit Schmerzen, psychischen oder physischen Leiden oder Schäden verbunden sein können und nicht der Wiederherstellung der Gesundheit des Tieres dienen, erfassen. Auf alle diese Tierversuche sind alle Folgebestimmungen des §7 anzuwenden.

Unverzichtbar ist aus unserer Sicht, daß Eingriffe und Behandlungen am Erbgut von Tieren in jedem Fall als Tierversuch zu erfassen sind. Es ist nicht von vorneherein abschätzbar, ob die Folgen eines solchen Eingriffs oder einer solchen Behandlung für das Tier

und seine Nachkommen nicht doch erheblich sind. Zudem ist jeder Einzelfall von besonderer ethischer Brisanz, so daß in jedem Fall alle für Tierversuche geltenden Bestimmungen anzuwenden sind...

(Durch) die Neuformulierung des §8 Absatz 7 Satz ... 2 (sollen) geänderte Versuchsvorhaben von der Genehmigungspflicht befreit werden. Der DTB wendet sich entschieden gegen jede weitere Aufweichung der Genehmigungspflicht für Tierversuche. Gerade dieser Vorschlag öffnet Versuchsleitern Tür und Tor, sich der Genehmigung zu entziehen, indem neue Versuchsvorhaben solange umetikettiert und umdefiniert werden, bis sie als bloße Änderung eines bereits genehmigten Vorhabens durchgehen können...

Andere Änderungen ... könnten dagegen in der Tat „marginal“ sein. Doch ob eine marginale oder wesentliche Änderung eines Versuchsvorhabens vorliegt, kann letztlich nur nach eingehender Prüfung durch die Behörde bzw. die Beratende Kommission festgestellt werden. Dies aber erfordert die erneute Beantragung des Versuchsvorhabens...

Es muß unbedingt klargestellt werden, daß die Prüfung der Genehmigungsanträge nicht nur auf formale Kriterien beschränkt bleiben darf.

Nach Auffassung des Bundesverwaltungsgerichts in Berlin erlaubt die gegenwärtige Formulierung des §8 Abs. 3 nur eine formale Überprüfung der Darlegung des Antragstellers. Dies

stimmt jedoch nicht mit dem inhaltlich Gewollten bei der Verabschiedung des Tierschutzgesetzes in der Fassung vom 18.8.1986 überein (vgl. Lorz 1992, 218–219). Gerade weil eine rein formale Prüfung nicht gewünscht war, wurden zur Unterstützung der Genehmigungsbehörden beratende Kommissionen eingesetzt.

Wäre es nur um die Beratung bei der formalen Prüfung gegangen, wäre es auch nicht sinnvoll gewesen, besonderen Wert darauf zu legen, daß die Mehrheit der Kommissionsmitglieder für die Beurteilung von Tierversuchen die erforderlichen Fachkenntnisse der Veterinärmedizin, der Medizin oder einer naturwissenschaftlichen Fachrichtung haben muß, bzw. daß Kommissionsmitglieder aus den Vorschlagslisten der Tierschutzorganisationen auszuwählen sind, die aufgrund ihrer Erfahrung zur Beurteilung von Tierschutzfragen geeignet sind.

Es ist daher dringend erforderlich, das politisch Gewollte sprachlich korrekt im Tierschutzgesetz umzusetzen. Wir schlagen daher für den Absatz 3 Nummer 1 (Erteilung der Genehmigung) folgende Formulierung vor: „wissenschaftlich begründet dargelegt und materiell geprüft“...

Der DTB lehnt die in §9 Abs. 1 Satz 2 angestrebte voraussetzungslose Erweiterung des Personenkreises, der Tierversuche an Wirbeltieren durchführen darf, grundsätzlich ab.

Wir gestehen jedoch zu, daß Berufsgruppen ohne Hochschulabschluß mit einer gezielten qualifizierten Ausbildung zum Umgang mit Versuchstieren und Tierversuchen ebenfalls in der Lage sein können, Tierversuche auf die für das Tier schonendste Art und Weise durchzuführen. Andererseits beinhaltet der Abschluß eines Hochschulstudiums der Medizin oder einer naturwissenschaftlichen Fachrichtung allein keineswegs eine ausreichende Qualifikation zur tierschutzgerechten Durchführung von Tierversuchen und zum fachgerechten Umgang mit Versuchstieren.

Wir halten es daher für sinnvoll, das in England bereits praktizierte System der Lizenzierung aufzugreifen. Dabei ist die Grundlage, daß bestimmte Studienzweige und Berufsausbildungen eine geeignete Basis bieten, um darauf aufbauend die für die Durchführung eines bestimmten Tierversuchs erforderlichen

Kenntnisse zu übermitteln. Daß diese erfolgreich und tierspezifisch vermittelt wurden und die Person damit sachkundig ist für die Durchführung eines Tierversuchs, sollte wie im englischen System durch eine Prüfung dokumentiert werden.

Dieser Vorschlag orientiert sich auch an den Empfehlungen des ECVAM Workshops „The three R“, in denen ein solches System für die gesamte Europäische Union vorgeschlagen wird...

(Es) ... wurde ergänzt, daß Tiere zu einem weiteren Versuch verwendet werden dürfen, wenn vor dem Versuch eine Betäubung vorgenommen wurde und das Tier unter der Betäubung stirbt. Es wird aber zusätzlich an der bisher bestehenden Regel festgehalten, weiter Versuche auch ohne Narkose durchzuführen, wenn die Schmerzen nur unerheblich sind. Der DTB wendet sich entschieden gegen die letztgenannte Bestimmung. Die einmal gemachte Erfahrung verursacht auch dann erhebliche Angst, wenn der erneute Versuch nach menschlichem Ermessen harmlos wäre. Die einzige akzeptable Ausnahme ist die sofortige Narkotisierung eines Tieres, aus der es nicht mehr erwacht. Voraussetzung ist hier allerdings, daß die Narkose ordnungsgemäß durchgeführt wird und das Tier nicht größerem Leid ausgesetzt ist als bei einer schonenden Tötung...

Mit dem Vorschlag, jetzt auch im Bereich der Lehre den Tierschutzbeauftragten einzubinden, ist eine der Forderungen des DTB aufgegriffen worden. Wir fordern jedoch nach wie vor die Genehmigungspflicht für Eingriffe und Behandlungen im Rahmen der Aus-, Fort- und Weiterbildung...

Tiere dürfen zu Ausbildungszwecken nicht getötet werden. Es ist nicht hinzunehmen, daß Tiere speziell für anatomische Studien getötet werden. Hier muß – sofern dies überhaupt zwingend erforderlich ist – auf Schlachthofmaterial oder ähnliche Präparate oder Tiere, die aus anderen zwingenden Gründen getötet werden mußten oder eines natürlichen Todes gestorben sind, zurückgegriffen werden.

Keinesfalls akzeptabel ist, daß die Tötung von Tieren für Aus-, Fort- und Weiterbildungszwecke weiterhin weder erfaßt noch kontrolliert werden

soll. Hier ist neben der Anwendbarkeit des §4 auf jeden Fall die Anzeigepflicht vorzusehen.

Niemand darf darüber hinaus gezwungen werden, in der Ausbildung an Tierversuchen teilzuhaben. Dem Auszubildenden muß in diesem Fall ermöglicht werden, das Ausbildungsziel auch ohne Teilnahme an dieser Ausbildungsmaßnahme zu erreichen...

Hinsichtlich unserer weiteren Forderungen und Formulierungsvorschläge verweisen wir noch einmal ausdrücklich auf unseren Novellierungsvorschlag zum Tierschutzgesetz von 1992.

Auch wenn alle vorgebrachten Änderungsvorschläge aufgegriffen werden, muß an dieser Stelle nochmals betont werden, daß die Aufnahme des „Staatszieles Tierschutz“ in die Verfassung unverzichtbar ist. Gerade in jüngster Zeit haben mehrere Gerichtsurteile gezeigt, daß mit Verweis auf andere in der Verfassung verbriefte Grundrechte geltende Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, und damit das von der Gesellschaft Gewollte, ausgehebelt und unwirksam gemacht werden können. Erst wenn der Tierschutz Verfassungsrang hat, besteht die Möglichkeit, das Recht eines fühlenden Mitgeschöpfes auf Unversehrtheit gegen andere Interessen abzuwägen und damit Tierschutz in angemessenem Umfang zu verwirklichen.

Wolfgang Apel
Präsident des DTB

Stellungnahme der Tierärztlichen Vereinigung für Tierschutz (TVT) zur Novellierung des Tierschutzgesetzes

Im § 7 Absatz 3 des TierSchG heißt es, daß Versuche an Wirbeltieren nur durchgeführt werden dürfen, wenn die zu erwartenden Schmerzen, Leiden oder Schäden der Tiere im Hinblick auf den Versuchszweck ethisch vertretbar sind. Es handelt sich hierbei um die sog. ethische Abwägung: je stärker der Versuch die Tiere belastet, desto größer muß hierfür das Gewicht der legitimierenden Gründe sein. Die ethische Abwägung wurde 1986 in das novellierte Tierschutzgesetz eingeführt und auch von den Tierschutzgruppen als wichtiger Fortschritt akzeptiert. Denn diese Klausel wurde als Stärkung des ethischen Tierschutzes verstanden – als Wille des Gesetzgebers, daß es eine Grenze dafür geben muß, was Versuchstieren zugemutet werden darf.

Daß der § 7 (3) so zu verstehen war, ließ sich auch aus einer weiteren Neuerung des novellierten Gesetzes schließen, nämlich der Einrichtung von Beratungskommissionen nach § 15 TierSchG.

Diese Kommissionen werden ja zu einem Drittel mit Laien aus Tierschutzgruppen besetzt, und auf die Frage, ob sie auch sachkundig genug seien, um Tierversuchsanträge zu beurteilen, hieß

es, für die ethische Beurteilung der Versuche seien Laien genauso gut geeignet wie die wissenschaftlichen Beiratsmitglieder.

Seit Dezember 1994 ist nun bei der ethischen Abwägung durch das Urteil des Verwaltungsgerichts Berlin eine entscheidende Veränderung eingetreten.

Folgendes ist geschehen: Das Verwaltungsgericht Berlin entschied, daß die Genehmigungsbehörde nicht berechtigt ist, einen Tierversuch aus ethischen Gründen abzulehnen. Die Behörde darf lediglich prüfen, ob der Antragsteller ethische Überlegungen angestellt hat, und ob diese im Antrag plausibel dargelegt wurden.

Faktisch bedeutet das: Bei der Bandbreite der ethischen Argumente, die heutzutage vorgebracht werden, kann praktisch jeder tierexperimentelle Eingriff ethisch begründet werden. So kann es z.B. sein (eine nicht seltene Argumentation), daß ein Antragsteller der Auffassung ist, ein Tierversuch sei ethisch zulässig, wenn er das menschliche Wissen mehre – auch wenn Tiere dafür schweren Leiden ausgesetzt sind. In diesem Fall darf die Behörde aus ethischen Gründen die Genehmigung

nicht versagen, selbst wenn die § 15-Kommission den Antrag mehrheitlich abgelehnt hat.

Es ist bisher selten vorgekommen, daß eine Behörde aus ethischen Gründen einen Tierversuch abgelehnt hat, und das waren offenbar Fälle, in denen das Ungleichgewicht zwischen Forschungsertrag einerseits und Belastung der Tiere andererseits besonders eklatant war. Selbst in solchen Fällen hat die Behörde jetzt keine Möglichkeit mehr, den Antrag abzulehnen.

Das Verwaltungsgericht Berlin hat in seinem Urteil auf die Mehrdeutigkeit des Tierschutzgesetzes in diesem Punkt hingewiesen. Es hat bei seiner Entscheidung die verfassungskonforme Auslegung gewählt, d.h. der Freiheit der Forschung den Vorrang gegeben.

Es ist jetzt am Gesetzgeber, klarzustellen, was eigentlich 1986 mit dem § 7 (3) und der Laienbeteiligung an den § 15-Kommissionen gewollt war. Es muß geklärt werden, ob die ethische Abwägung als Instrument gedacht war, einer unbeschränkten Forschungsfreiheit Grenzen zu setzen, oder ob sie bloßer Appell an den Forscher ist, doch bitte auch ethische Gesichtspunkte zu berücksichtigen. Für einen solchen Appell aber brauchte man kein Gesetz zu bemühen.

Prof. Dr. W. Scharmann

Kommentar zur Revision der Schweizerischen Tierschutzverordnung (Vernehmlassung 1995)

Die Schweizerische Tierschutzverordnung (TSchV) vom 27. Mai 1981 wird revidiert. In die breite Vernehmlassung, die bis zum 30.11.95 gedauert hat, waren Kantonsregierungen, Kantonstierärztinnen und -tierärzte, Vollzugsbehörden, interessierte Organisationen und Verbände, sowie Parteien einbezogen.

Im folgenden wird nur auf diejenigen Punkte eingegangen, die für Tierversuche bzw. Versuchstiere relevant sind.

Aus- und Weiterbildung des Fachpersonals

Der alte Art. 59d TSchV mit dem Titel „Versuchsleiter“ ist in Anpassung an die Europarats-Konvention von 1986

zum Abschnitt „Aus- und Weiterbildung des Fachpersonals“ angewachsen und umfaßt neu Art. 59d, 59e und 59f. Von Versuchsleiterinnen, Versuchsleitern und Personen, die unter ihrer Leitung Tierversuche durchführen, wird nun unter 59d, Absatz 1 bis 3 ausdrücklich eine spezielle Ausbildung und periodische Weiterbildung verlangt. Diese notwendige und wichtige Neuerung wird im übernächsten Artikel (59f) aber bereits wieder verwässert. Die kantonale Behörde, die die Befähigung von Fachpersonen prüft, kann diese nämlich unter nicht genau präzisierten Voraussetzungen von der Teilnahme an Veranstaltungen dispensieren und auch eine kürzere

Dauer der praktischen Erfahrung anerkennen.

Betriebe, die Tierversuche durchführen, sowie Fachvereinigungen werden neu dazu verpflichtet, die oben erwähnte spezielle Aus- und Weiterbildung selbsttragend zu organisieren (Art. 59d, Absatz 4). Um den Aufbau entsprechender Kurse zu ermöglichen, wird das Inkrafttreten dieser Bestimmung zwei Jahre später als die übrigen revidierten Vorschriften anberaumt.

Den einzigen konkreten Hinweis zur Ausbildung liefert Art. 59d, 1b: „... Kenntnisse über den Tierschutz, die Eigenschaften, Bedürfnisse und Krankheiten der Versuchstiere sowie deren Einsatz in Tierversuchen ...“. Neu ge-

genüber der alten Verordnungsversion ist die Forderung nach Kenntnissen über den Tierschutz. Auf Inhalt, Umfang und Dauer der speziellen Aus- und Weiterbildung wird nicht weiter eingegangen; die diesbezügliche Regelung wird lediglich in Art. 59e in Form einer Verordnung des Eidgenössischen Volkswirtschaftsdepartementes in Aussicht gestellt. Dieses Vorgehen schwächt die Verbindlichkeit der Forderungen unnötig ab; es ist umso unverständlicher, als dadurch auch Zeit verloren geht, obschon in den Erläuterungen zum Revisionsentwurf präzise Vorgaben enthalten sind, die sich mit den Empfehlungen des Europarates decken.

Allgemeine Tierhaltungsvorschriften

Neu und wichtig ist Artikel 1.3, in dem verlangt wird, daß Tieren von sozial lebenden Arten angemessene Sozialkontakte zu ermöglichen sind. Die alte Forderung im Kapitel über Tierversuche, daß Primaten, Versuchskatzen und -hunde mit Artgenossen zusammen gehalten werden müssen (Art. 59.4), erfährt damit praktisch eine Ausdehnung auf fast alle Versuchstierarten, auch wenn Art. 59.4 im Revisionsentwurf nicht entsprechend angepaßt ist.

Haltung einzelner Tierarten

Mindestanforderungen für das Halten verschiedener Tierarten in den tabellarischen Anhängen sind z.T. erstmalig aufgeführt, z.T. präzisiert und/oder verschärft. Neu existieren z.B. Mindestanforderungen für die Haltung von Schafen (Tab. 11b), Ziegen (Tab. 11c) und Pferden (Tab. 16). Ebenfalls neu ist Tab. 25 mit Anforderungen für Gerbil, Chinchilla und Streifenhörnchen. Die alten Bestimmungen für Hauskatzen wurden deutlich verbessert und tragen nun dem ethologischen Wissensstand einigermaßen Rechnung (Tab. 15a): Gruppenhaltung in Einheiten à 6 m², Einzelhaltung in Boxen à 1.5 m² nur noch zur vorübergehenden Haltung und mit der Möglichkeit, sich außerhalb zu bewegen; eine gewisse Raumgestaltung wird erstmals verlangt.

Die Anforderungen für die häufigsten Versuchstiere Maus und Ratte, sowie für Meerschweinchen und Hamster sind überarbeitet. Eine wesentliche Neuerung besteht in getrennt aufge-

föhrten Anforderungen für nichtzüchtende und züchtende Tiere (Tab. 31 bzw. 32); leider sind aber die Unterschiede zwischen den zwei Tabellen bei genauem Hinsehen eher belanglos. Zucht und Haltung von Mäusen sollen – mit einer nach Gewicht abgestuften Besatzdichte zwischen 2 und 5 Tieren – auf einer Mindestbodenfläche von 350 cm² erlaubt sein (entspricht Typ-2!). Für nichtzüchtende Ratten sollen Typ-3 Käfige akzeptiert sein (mit Belegungsdichten zwischen 2 und 4 Tieren); viel eher akzeptabel wären aber Typ-4 Käfige mit Höhe 20 cm für alle Ratten. Die Käfighöhe wurde bei allen 4 Tierarten angehoben; sie muß aber zumindest für Ratten immer noch als zu niedrig bezeichnet werden (15 cm), während diejenige für Meerschweinchen genügt (30 cm). Neu und prinzipiell erfreulich ist in beiden Tabellen die Spalte „Besondere Anforderungen“, in der minimale Strukturelemente und Beschäftigungsmöglichkeiten verlangt werden. Für Ratten allerdings beschränken sich die Anforderungen auf geeignete Einstreu bei Festbodenhaltung und geeignetes Nagematerial wie hartgepreßte Futterwürfel oder Weichholzstücke (kein Unterschlupf!). Futterwürfel als besondere Anforderung zu erwähnen, ist ein starkes Stück; überhaupt wurden mutigere Vorschläge erwartet, ohne daß gleich völlig neue Käfig-Typen vorgeschrieben werden. Fazit für Mäuse und Ratten: auch wenn die Mindestanforderungen mit ausländischen bzw. internationalen Regelungen übereinstimmen, sind sie bei weitem nicht zufriedenstellend; sobald wissenschaftlich-ethologische Daten über diese Tiere vorliegen, muß nochmals gründlich über die Bücher gegangen werden.

Als wesentlicher Mangel muß das gänzliche Fehlen von Mindestanforderungen für Minipigs und Fische bezeichnet werden.

Nicht berücksichtigte Revisionspunkte (ganze TSchV)

Bestehende und mehrfach vorgebrachte Anliegen speziell im Nutztier- und Wildtierbereich wurden nicht berücksichtigt, weil sie als zu weitgehend oder als zu detailliert beurteilt wurden; Tierschutzkreise sind entsprechend verärgert und frustriert. Andere Revisionspunkte wurden nicht aufgegriffen,

obwohl eingestandenermaßen ein Regelungsbedarf besteht. Dies wird damit begründet, daß vorgängig dazu die Basis im Tierschutzgesetz geschaffen werden müsse (Tierzucht, Weiterbildung von Tierpflegepersonal, Vollzugsstrukturen der Kantone), daß entsprechende Fachkenntnisse fehlen (für einzelne Tierarten wie z.B. Wachteln), bzw. hängige Regelungen auf internationaler Ebene abgewartet werden (Haltung von Wildtieren). Für eine umfassende Revision im Tierversuchsbereich muß wohl auf die nächste Revision gehofft werden.

Schlußbemerkung

Die Tierschutzverordnung als Ganzes entwickelt sich je länger je mehr zu einem inhomogenen Flickwerk. Es wird sichtbar dort etwas geändert oder gerade nicht geändert, wo entweder von interessierter und einflußreicher Seite am meisten Druck aufgesetzt wird oder wo es nicht „weh tut“. Entsprechend sind einzelne Teile als fortschrittlich zu bezeichnen, andere nicht; einzelne Bereiche sind sehr detailliert ausgeführt, andere nur rudimentär oder gar nicht berücksichtigt. Obwohl mit dem neuen Verordnungsentwurf internationale Harmonisierung und punktuell Verbesserungen erzielt werden, kann er nicht als großer Wurf bezeichnet werden.

Claudia Mertens
Zürcher Tierschutz

Tagungsberichte

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

A-Linz, 24.-26. September 1995

Gastvorträge (Vorsitz Helmut A. Tritthart):

Der 4. Österreichische Internationale Kongreß über Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen in der biomedizinischen Forschung wurde am Sonntag, den 24. September 1995, in Linz eröffnet mit einem Referat des EU-Verantwortlichen der DG 11, **George Pechovitch**: „Die Durchsetzung der Europaratsrichtlinie 86/609“. Diese dem Tierschutz im weitesten Sinne dienende Richtlinie in den einzelnen Mitgliedsstaaten der EU zu implementieren und die rechtlichen Rahmenbedingungen zu koordinieren, wird vom EU Parlament und der EU Kommission als sehr wichtige Aufgabe gesehen. Die Schwierigkeiten mit dieser Aufgabe sind aber sehr groß, was auch am Beispiel der Reduktion von Tierversuchen erläutert wurde. Mit Ende dieses Jahres ist zu erhoffen, daß das EU Parlament und Regierung alle Staaten verpflichtende Entschlüsse fassen werden und so klare europäische Richtlinien für den Tierschutz bestehen, die in die nationale Gesetzgebung übernommen werden müssen.

Willi Halle (Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie, Berlin) berichtete dann über die „Prädiktion der akuten Toxizität mit Hilfe von Zytotoxizitätsdaten“. Die Auswertung umfangreicher Daten unterstützt die Aussage, daß aus gegebenen *in vitro* Werten verschiedenartigster Zytotoxizitätstests der entsprechende *in vivo* Wert über eine Regressionsgrade mit abschätzbarer Streubreite gefunden werden kann. *In vivo* Versuche, die nur der Grobschätzung der Toxizität bzw. Reizklassen dienen, sind deshalb nicht erforderlich.

Angelo Vedani (SIAT-Biografiklabor, Basel) berichtete über „Computermodelle im pharmakologischen und toxikologischen Screening“. Die systematische Suche nach neuen Wirkstoffen (Screening) kann bei bekanntem

Rezeptor auch durch Computermodellrechnungen durchgeführt werden, in denen die dreidimensionalen Verteilungen der Bindungsstärken berechnet werden (Rezeptormodell). Für viele Moleküle kann so die Bindungskonstante in sehr guter Übereinstimmung mit experimentellen Daten vorausberechnet werden. Durch computerunterstütztes Screening lassen sich so genaue Angaben zu Bindungs- bzw. Wirkstärke von vielen Stoffen berechnen und dadurch Tierversuche vermeiden. Auch für toxikologische Fragestellungen sind solche Modellrechnungen einsetzbar.

hat

In vitro Entzündungsmodelle (Vorsitz Helmut A. Tritthart):

Achim Sauer (Universität Konstanz) berichtete über „Ein *in vitro* Modell zu immunopharmakologischen Untersuchungen von Mechanismen der Gram-positiven und Gram-negativen Sepsis“. Tierversuche zur Sepsis sind sehr belastend. Das *in vitro* Modell beruht auf einer Kokultur aus Hepatozyten und Lebermakrophagen (Kupffersche Sternzellen) der Ratte und neutrophilen Granulozyten (PMN) des Menschen. Durch Zugabe von LPS stimuliert man die Makrophagen zur Freisetzung des Zytokins Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF α), das seinerseits die PMN aktiviert, die daraufhin durch Degranulation von proteolytischen Enzymen die Hepatozyten zerstören. Diese Ergebnisse korrelieren mit Befunden aus Tierversuchen, in denen TNF α als ein zentraler Mediator der LPS-induzierten Organschädigung identifiziert wird und sich gleichzeitig zahlreiche Hinweise auf die Beteiligung von PMN an der Organschädigung ergeben. Sowohl die LPS-induzierte TNF-Freisetzung als auch die Leberzellenschädigung korrelierte *in vitro* mit der Freisetzung von Elastase aus den PMN. Diese Ergebnisse stimmen sowohl mit tierexperimen-

mentellen Befunden überein, als auch mit klinischen Beobachtungen, die eine Korrelation zwischen Elastase im Blut von Patienten mit Sepsis und der Mortalität beobachteten. Dieses *in vitro* Modell zeigt somit eine große Übereinstimmung bezüglich der Pathomechanismen, die zur septischen Organschädigung führen.

Thomas Hartung (Universität Konstanz) berichtete über „Die Erfassung von Pyrogenen in einem humanen Vollblutmodell“. Es wurde ein *in vitro* Modell zur Erfassung von fiebererzeugenden Substanzen vorgestellt, in dem die Freisetzung der von den Leukozyten gebildeten Botenstoffe (endogene Pyrogene) gemessen wurde, die die Fieberwirkung vermitteln: Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) und Prostaglandin E₂ (PGE₂). Tatsächlich lassen sich bereits durch geringe Pyrogenmengen gut meßbare Mengen dieser Botenstoffe freisetzen. Außer Endotoxinen können auch andere bakterielle Komponenten eine entsprechende Reaktion auslösen. Das Modell weist Vorteile im Vergleich zum Kaninchen-Pyrogentest oder der Endotoxin-Bestimmung mittels Limulus-Assay auf. Die vergleichende Evaluierung als *in vitro* Ersatzmethode zur Testung auf Pyrogene erscheint sehr aussichtsreich.

hat

In vitro Modelle in der Neurotoxikologie (Vorsitz Christoph A. Reinhardt):

Gabriele Schmuck (Bayer AG, Wuppertal) stellte in der Session über *in vitro* Modelle in der Neurotoxikologie ein – ursprünglich von Chris Atterwill vorgeschlagenes – dreistufiges Screeningschema vor, das in der industriellen Praxis eingesetzt wird. In der ersten Stufe werden Zytotoxizitätstests (unspezifische Esterase-Aktivität, Glukose-Verbrauch) an frisch isolierten tierischen Hirnzellen durchgeführt. In der zweiten Stufe werden an denselben Zellen spezifische neuronale Eigenschaften, wie Neurotransmitter-Gehalt und Gliafunktion geprüft. Erst in der dritten Stufe sind die aufwendigeren elektrophysiologischen Tests und Rezeptorbindungsstudien vorgesehen. Weil dieses Screening nur firmenintern validiert wird, können die Behörden keine allgemeinen Empfehlungen für

einen breiten Einsatz solch lobenswerter Modelle abgeben. Im Gegensatz dazu wird in den OECD-Richtlinien bereits vorgeschlagen, klar umschriebene Schadwirkungen, wie die verzögerte Neuropathie nach Organophosphat-Belastung, mittels *in vitro* Modellen zu prüfen. Frau Schmuck hat wesentlich dazu beigetragen, einen ersten *in vitro* Neurotoxizitätstest zu validieren.

Mathias Hafner (Fachhochschule Mannheim) präsentierte eine Alternative zu Tierexperimenten in der Hirn-schlagforschung (Hypoxie, Ischämie und Trauma). Die zentrale Rolle der Dynamik und Akkumulation von Kalzium in Neuronen kann neuerdings sozusagen „life“ verfolgt werden, indem digitalisierte Videofilme von Kalzium-abhängigen Fluoreszenzfarbstoffen in Nervenzellen gedreht werden. Pharmakologische Schutzwirkung und toxikologische Schadwirkung möglicher Therapeutika können so getestet werden.

Hippocampus-Hirnschnitte sind dank den bahnbrechenden Arbeiten von **Helmut Haas** (Universität Düsseldorf) als wichtiges *in vitro* Modell in der Neurophysiologie etabliert. Er setzt den Hippocampus – das „Lernzentrum des Gehirns“ – jetzt auch für neurotoxikologische Studien über die Wirkung von Coffein und Blei ein.

In einem Posterbeitrag erläuterte **Norbert Binding** (Universität Münster) sein dreistufiges *in vitro* Testsystem zur Prüfung neurotoxischer Stoffe. Einzelne Kalzium- und Kaliumionenkanäle aus menschlichen und tierischen Nervenzellen, ganze Nervenzellen und Teile des Nervensystems der Weinbergschnecke werden einer Bleibelastung ausgesetzt. Beide *in vitro* Modelle müssen sich für ein brauchbares Screening in der Neurotoxikologie jedoch noch praxisnaher, etwa in Zusammenarbeit mit der Industrie, bewähren. Dasselbe gilt für einen weiteren Posterbeitrag (Boegner et al., Freie Universität Berlin), der darstellt, wie Pyrethroide mittels Zellkulturen aus Spinalganglien des Hühnerembryos auf neurotoxisches Potential geprüft werden.

car

In vitro Modelle in der Reproduktionstoxikologie (Vorsitz Rudolf Bechter)

Rudolf Bechter (Sandoz, Basel) berichtete in seinem Vortrag „Anwendung von *in vitro* Embryotoxizitätstests in der pharmazeutisch-chemischen Industrie“ über die Erfahrungen mit Modellen für die Abschätzung des teratogenen Potentials von pharmazeutischen Entwicklungssubstanzen und den damit verbundenen allgemeinen Problemen der Validierung solcher *in vitro* Systeme. Am Beispiel der Beinknospen-Zellkultur der Ratte schilderte er das in seinen Labors gewählte Vorgehen bei der „retrospektiven“ Validierung und am Beispiel der Ganzembryonenkultur das Vorgehen der „prospektiven“ Validierung. Beide Modelle sind als Entscheidungshilfe für die Weiterentwicklung von neuen Produkten sehr nützlich. Sie sind jedoch, wie auch andere in der Literatur vorgeschlagene *in vitro* Teratogenitätsmodelle, nicht für alle chemisch teilweise sehr unterschiedlichen Substanzklassen geeignet. Besondere Beachtung verdient die Auswahl des richtigen Modells für die der Substanzklasse eigene, spezifische Fragestellung und eine gründliche Validierung durch die Anwender in ihren eigenen Labors.

Anna M. Wobus (Inst. für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung, Gatersleben) stellte in ihrem Vortrag „Embryonale Stammzellen als Modellobjekt der Reproduktionsbiologie, Pharmako-Toxikologie und Entwicklungsgenetik“ die drei Zellsysteme der *embryonal carcinoma cell* (ECC), *embryonal stem cell* (ESC) und der *embryonal germ cell* (EGC) vor. Permanente Linien dieser pluripotenten Zelltypen können *in vitro* in alle drei Keimblätter (Endoderm, Ektoderm, Mesoderm) differenzieren. Am Beispiel der Kardiogenese, Myogenese und Neurogenese wurden durch Messung organ- und gewebespezifischer Endpunkte dieses Potential nach der Kultivierung unter den für die entsprechende Differenzierung typischen Kulturbedingungen gezeigt. Im weiteren zeigte die Autorin, daß undifferenzierte embryonale Zellen nach Exposition mit mutagenen Substanzen *in vitro* mit geringerer Mutagensensitivität reagieren als differenzierte somatische Zellen, was auf Unterschiede des Zellzy-

klus und der Reparaturkapazität dieser Zelltypen hinweist. Diese Untersuchungen belegen eindrücklich die Eignung der embryonalen Stammzellen als mögliche Tierersatzmodelle *in vitro*.

Richard Vogel (BgVV, Berlin) diskutierte im ersten Teil seines Vortrags „Pluripotente Stammzellen der Maus als *in vitro* Modell für Säugetierkeimzellen“ die durch die „International conference on harmonization“ (ICH) deutlich betonte Forderung nach mehr Forschung im Bereich der toxischen Wirkung von Substanzen direkt auf die Keimzellen und die daraus resultierenden Störungen der männlichen und weiblichen Fertilität. Anschließend zeigte er den Zusammenhang zwischen mutagener Wirkung von Substanzen auf die Keimzellen und daraus resultierende Effekte auf Fertilität und embryonale Entwicklung. Entsprechende *in vivo* Toxizitätsuntersuchungen sind sehr aufwendig und erfordern große Tierzahlen. Die pluripotenten embryonalen Stammzellen und Keimzellen wurden deshalb als *in vitro* Modell für die *in vivo* Untersuchungen toxischer Effekte auf die Keimzellen vorgeschlagen und etabliert. Die mit zwei Modellmutagenen (Mitomycin C, Ethylnitrosourostoff) erhobenen Daten wurden mit denjenigen aus differenzierten somatischen Zellen verglichen.

Peter Voshol (Nijmegen) berichtete über zwei neue methodische Ansätze in der Entwicklung von *in vitro* Embryotoxizitätstests in seinem Vortrag „FACS und GCSS: Neue zellbiologische Methoden zur Embryotoxizitätstestung mit embryonalen Stammzellen“. Die Methode der fluoreszenz-aktivierten Zellsortierung (FACS) gibt die Möglichkeit, verschiedene intra- und extrazelluläre, für undifferenzierte und sich differenzierende embryonale Stammzellen spezifische Antigenuntersuchungen sowie Zellzyklusanalysen *in vitro* durchzuführen. Das neu entwickelte Generelle Zellscreening System (GCSS) erlaubt, das Zellwachstum *on-line* ohne Störungen *in vitro* über längere Zeit zu studieren. Durch das Titrieren von Hemmkurven und den Vergleich von IC₅₀ Werten in undifferenzierten und differenzierenden Zellen könnte sich das embryotoxische/teratogene Potential von Substanzen *in vitro* abschätzen lassen, jedoch sind weitere Untersuchungen mit ge-

eigneten Modellschubstanzen nötig, bevor eine Abschätzung der Einsatzmöglichkeiten dieser neuen Methoden möglich ist.

Penelope L. Nayudu (Deutsches Primatenzentrum, Göttingen) schlug die Follikel-Zellkultur als *in vitro* Testsystem für die Entdeckung von Ovariotoxinen (vor allem auf die somatischen Kompartimente) als Alternative zu *in vivo* Abklärungen vor. In ihrem Vortrag „Evaluation von Mausfollikel-Kulturen als *in vitro* Testsystem für ovarielle Toxine“ zeigte sie, daß mit standardisiertem Vorgehen bei der Selektion der für die Kultur vorgesehenen Follikel die Resultate aus dieser Kultur derjenigen von Follikel-Zellkulturen (Theazelle, Granulosazelle) überlegen ist. Am Beispiel des in der Veterinärmedizin eingesetzten Organophosphates Tetrachlorvinphos stellte sie vergleichbare Daten *in vivo* und *in vitro* bezüglich der Ovariotoxizität in Mäusen vor. Weitere vergleichende Studien mit TCDD, Methoxychlor und Chlorypyrifos sind vorgesehen.

bec

In vitro Modelle in der Onkologie (Vorsitz Helmut A. Tritthart):

Einleitend betonte Helmut A. Tritthart (Graz), daß das Schlüsselproblem in der Krebsbehandlung die Metastasierung ist, ein Prozeß, der meist nur in sehr belastenden Tierversuchen untersucht wird.

Marc Mareel (University Hospital Gent) berichtete dann über die „Aktivierung von Invasions-hemmenden Stoffen durch *in vitro* Analysen“. An einem besonders erfolgreichen 3D *in vitro* Modell der Invasion (Embryonale Herzzellsphäroide und Krebszellsphäroide in Kontakt) beschrieb er umfangreiche Studien zur Schlüsselrolle von „gap junctions“ bzw. Connexinen in der Krebszellinvasivität. Zell-Zellkontakt, Stoff- und Informationsaustausch werden über gap junctions vermittelt und alle Faktoren, die zur erhöhten Ausbildung von gap junctions führen, sind hochwirksame Hemmer der Krebszellinvasion.

Augustinus Bader (Medizinische Hochschule Hannover) berichtete über Ersatzmethoden für Mutagenitätstests, nämlich über „Ersatz des Rattenleber S9 Mix durch Primärkulturen von Hepatozyten aus Ratten oder Menschen in

3D Kokulturen mit V79 Zellen“. Hepatozyten gewinnen in einem Kollagen-Sandwich ihre normale Polarität und Zellformen, sie bilden Gallengängchen und produzieren Albumin wenigstens während zwei Wochen in Kultur. Der Sandwich wurde mit V79 unterschichtet und oxygeniert. Die metabolitabhängige Mutagenität von Dimethylbenzanthrazen (DMBA) wurde in diesem Modell und im Aroclor-Leber Modell untersucht. Die exzellenten Ergebnisse zeigen, daß menschliche Hepatozyten das sehr belastende Aroclor Rattenlebermodell ersetzen und übertreffen können.

Sven O. Hahn (Charité Berlin) berichtete über neue 3D Kulturtechniken zur Pharmakotestung in seinem Vortrag: „Dreidimensionale Kultur vom menschlichen Knochenmark und PBL's zur Pharmakotestung“. Ein miniaturisierter Hohlfaserbioreaktor zur dreidimensionalen Kultivierung von B-CLL-Zellen sowohl aus dem Knochenmark als auch von Lymphozyten aus peripherem Patientenblut wurde getestet, welcher optimal über Siliconmembranen den Sauerstoff direkt zu den Zellen transportiert und über Hohlfasern für eine ausreichende Versorgung mit Nährstoffen sorgt und den Erhalt von Mikromilieu und organähnlichen Bedingungen erlaubt. So konnten die Zellen in dem Hohlfaserbioreaktor über einen Zeitraum von 5 Monaten vital kultiviert werden. Erstmals konnten CD 5, CD 19 und CD 20 mittels FACS-Analyse auf der Oberfläche über mindestens 14 Tage nachgewiesen werden. Gleichzeitig konnten einige Interleukine (II) im Überstand der Ernten gefunden werden. Diese Resultate beweisen einen selbstkonditionierenden Effekt in dieser 3D-Kultur. Damit ist erstmals ein zumindest über 14 Tage funktionell intaktes *in vitro* Kulturmodell für die B-CLL des Menschen vorhanden, welches durch Miniaturisierung und Einführung von Biosensorik für die validierbare Pharmakotestung im Ersatz zum Tierversuch geeignet ist.

Rainer Hofmann-Wellenhof (Universität Graz) berichtete über das etablierte 3D Invasivitätsmodell von Mareel, welches sich durch eine exzellente Vergleichbarkeit mit klinischen Ergebnissen auszeichnet. Zur Quantifizierbarkeit der Resultate eignen sich be-

sonders bildanalytische Verfahren, es werden Ergebnisse vorgestellt, die dem Invasivitäts-Grading erfahrener Pathologen exakt entsprechen und so eine exakte Maßzahl der Invasivität von Krebsgewebe liefern. Mithilfe des Laserscanning Mikroskopes können analoge Verfahren auch zur exakten *in vitro* Analyse der Krebszellinvasivität in Barrieren (Kollagen, Matrigel) eingesetzt werden.

Roswitha Pfragner (Universität Graz) berichtete über neue kontinuierliche Zelllinien in ihrem Vortrag „In vitro Screening von proliferationsmodifizierenden Substanzen an Zellkulturen von humanen medullären Schilddrüsenkarzinomen“. Medulläre Schilddrüsenkarzinome (MTC) entwickeln sich aus den parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse. Diese neuroendokrinen Tumoren sind durch die Produktion von spezifischen Peptiden charakterisiert, wie Calcitonin (CT), Calcitonin-gene related peptide (CGRP) und Bombesin (GRP). Humanes Tumorgewebe verschiedener Tumorstadien wurde in Zellkultur angesetzt. 6 kontinuierliche MTC-Zelllinien konnten etabliert werden, sowie 12 Langzeitkulturen. Die Differenzierungsgrade der Zelllinien wurden mittels Elektronenmikroskopie, Immunzytochemie, *in situ* Hybridisierung und Northern Blot untersucht. Die Produktion von CT, CGRP und GRP konnte auch *in vitro* nachgewiesen werden. Die MTC-Zelllinien sind geeignete Modelle für das *in vitro* Screening von biologischen Modulatoren: Interferon alpha-2b (INTRON A, Aesca, Austria / Schering Plough Research, New Jersey) rief eine dosisabhängige Wachstumshemmung hervor. Diese Hemmung war umso ausgeprägter, je höher die Wachstumsrate der jeweiligen Zellkultur war.

Robert Kammerer (Universität Freiburg) berichtete in seinem Vortrag „Artifizierter Tumor (ArT): Ein neues polymorphes 3D *in vitro* Modell von soliden menschlichen Tumoren“ von einem neuen heterotypischen Modell mit menschlichen Kolonkrebszellen, Kolonfibroblasten und einem Faserskelett aus Kolon. Die Kolon-Krebszellen haben eine eindeutige apikale und basolaterale Orientierung. Beim Spheroidewachstum von Krebszellen zeigt die apikale Seite nach außen. Wenn die Krebszellen Kontakt mit Fibroblasten

und extrazellulärer Matrix haben (in diesem Modell), so zeigt sich normale Polarität und die Ausbildung von pseudoglandulären Strukturen, wie sie für solche Tumoren *in situ* typisch sind. Das histotypische Tumorstadium konnte bisher nur in Tierversuchen studiert werden, dieses Modell bietet eine interessante Alternativmethode in einer normalen Mikro-Umwelt.

hat

Biometrie von *in vitro* Methoden (Vorsitz Hermann-Georg Holzhütter):

Hermann-Georg Holzhütter (Humboldt-Universität Berlin) stellte in seinem einleitenden Referat an Hand konkreter Beispiele dar, daß in den meisten nationalen und internationalen Studien der letzten fünf Jahre die Anwendung biometrischer Methoden quantitativ und qualitativ viel zu wünschen übrig läßt. Der naiven Erwartung, daß sich die experimentellen Ergebnisse der Tierversuche bzw. der *in vitro* Tests zu jeweils einer einzigen „Master-Variablen“ verdichten lassen, zwischen denen ein optisch eindrucksvoller linearer Zusammenhang besteht, muß eine wissenschaftlich durchdachte Strategie für die Zusammenhangsanalyse entgegengesetzt werden. Für die Biometrie bedeutet dies, weitaus stärker als bisher, multivariate statistische Methoden anzuwenden bzw. weiter zu entwickeln. Diese sollen der Extraktion relevanter Informationen aus einem zunächst unstrukturierten Datenpool und der Entwicklung von Mehr-Variablen-Prädiktionsmodellen dienen, z.B. durch die Anwendung der Diskriminanzanalyse oder der Hauptkomponenten-Regression. Nach Meinung von Holzhütter reichen allerdings verbesserte statistische Analysen allein nicht aus; die dem toxikologischen Geschehen zugrunde liegenden intra- und interzellulären Mechanismen müssen einfach besser verstanden und in die Interpretation der Meßdaten einbezogen werden. Hierbei könnten biomathematische Modelle nützlich sein, wie sie in der Stoffwechselforschung oder der pharmakologischen Kompartimentalanalyse schon seit langem benutzt werden.

Berthold Schneider (Medizinische Hochschule Hannover) stellte die Diskriminanzanalyse als eine leistungsfähige multivariate Klassifikationsme-

thode dar. Durch schrittweises Hinzunehmen (*stepwise selection*) von *in vitro* Variablen für die Konstruktion der Diskriminanzfunktion können die prädiktionsstarken Endpunkte des *in vitro* Tests ermittelt werden, auf deren Bestimmung man sich in künftigen Anwendungen beschränken kann. So wird eine Verringerung des experimentellen Aufwandes erreicht. Die Methode der Kreuzvalidierung, d.h. das sukzessive Weglassen einer Beobachtung aus dem Trainingssatz (der für das Aufstellen der Diskriminanzfunktion verwendet wird) und anschließende Klassifikation der herausgelassenen Beobachtung, liefert eine erwartungstreue Schätzung für die Fehlklassifikationsrate. Im zweiten Teil des Vortrages wurde CART (*Classification and Regression Trees*), eine Methode zur Aufstellung von Entscheidungsbäumen, vorgestellt. Sie ist frei von einigen Beschränkungen der klassischen parametrischen Diskriminanzanalyse, wie etwa der linearen Verknüpfung der Prädiktorvariablen oder der Vernachlässigung von Wechselwirkungen zwischen Prädiktorvariablen. Ein weiterer Vorteil von CART besteht in der Möglichkeit, auch unvollständige Datensätze in die Konstruktion des Entscheidungsbaumes mit einzubeziehen. Die mit dieser Methode unter Einbeziehung von Endpunkten von zwei *in vitro* Tests (Neutralrot- und HETCAM Assay) erreichte R41-Klassifikation des Augenreizpotentials von N=134 Testsubstanzen ist allerdings nur unwesentlich besser als im Falle der Diskriminanzanalyse.

Manfred Liebsch (ZEBET, Berlin) gab einen Erfahrungsbericht über die zentrale Rolle der Biometrie bei der Validierung von Alternativmethoden. Er führte zahlreiche Beispiele für den Nutzen an, der aus einer engen Zusammenarbeit zwischen Biometriker und experimentellem Toxikologen in allen Phasen eines Validierungsprojektes entspringen kann. Voraussetzung ist, daß mit der vielerorts praktizierten „Taschenrechner-Biometrie“, die sich im Berechnen von Mittelwerten und Korrelationskoeffizienten erschöpft, Schluß gemacht wird. Als mögliche Felder für eine sinnvolle Zusammenarbeit zwischen Biometrie und Experiment wurden erläutert: Versuchsplanung von Dosis-Wirkungs-Experimen-

ten; Erfassung von Rohdaten in Datenbanken, auf die später, z.B. mit neuartigen biostatistischen Verfahren zugegriffen werden kann; Prüfung der eingehenden Daten auf Fehler bzw. innere Konsistenz; Aufdeckung systematischer Unterschiede zwischen Meßergebnissen verschiedener Labors und Ausschaltung von Fehlerquellen; Kombination verschiedener biometrischer Methoden zur Identifikation prädiktionsstarker Variablen und Konstruktion von Klassifikationsbäumen.

Reinhard Meister (Technische Universität Berlin) erläuterte das grundsätzliche biometrische Vorgehen zur Ermittlung von toxikologischen Risiken aus Dosis-Wirkungs-Beziehungen. Das kardinale Problem in der Interpretation von toxikologischen Daten, die an einer bestimmten Spezies erhoben werden, besteht in den sehr unterschiedlichen Verteilungsmustern, die die individuelle Empfindlichkeit gegenüber einer potentiellen Noxe in Mensch, Versuchstier und *in vitro* Testsystem (Zelle) aufweisen kann. Aus diesem Grund sei große Skepsis gegenüber dem Einsatz von *in vitro* Methoden für die Quantifizierung von toxikologischen Risiken für den Menschen geboten.

hgh

Immunisierung und Adjuvantien (Vorsitz Klaus Cußler und Hansjörg Ronneberger):

Im ersten Referat berichtete **Wim de Leeuw** (Rijswijk) über die Erfahrungen in den Niederlanden mit einem *Code of Practice*, der 1993 für die Immunisierung von Labortieren veröffentlicht wurde. Hierbei wurden Empfehlungen für den Aufbau von Immunisierungsprotokollen gegeben, die eine optimale Immunantwort mit einem Minimum an Belastung für die Tiere verbinden sollten. Nach zwei Jahren hat der Code bereits eine breite Anwendung in den Niederlanden gefunden.

Maximilian Landwehr (Regierungspräsidium Karlsruhe) gab danach einen Überblick über die tierschutzrechtliche Beurteilung der Immunisierung von Tieren in Deutschland und kritische Punkte bei der Durchführung aus der Sichtweise der Genehmigungsbehörde. Die gewerbliche Produktion von tierischen Seren zur Abgabe an

Dritte ist kein Tierversuch im Sinne des Gesetzes. Im Bereich der Forschung ist die Immunisierung zu Versuchszwecken stets ein Tierversuch. Unterschiedliche Auffassungen bei der Eingruppierung von Immunisierungsmaßnahmen, die keinem dieser Zwecke eindeutig zuzuordnen sind, als Tierversuch oder aber als Herstellungsverfahren, haben zu einer sehr uneinheitlichen Entscheidungspraxis der Länderbehörden geführt.

Hansjörg Ronneberger (Behringwerke, Marburg) erläuterte, daß der Einsatz von Adjuvantien bei Humanimpfstoffen heute überwiegend auf Aluminium- und Phosphatverbindungen beschränkt ist. Für moderne Peptid- und rekombinante Impfstoffe werden allerdings dringend besser wirkende Adjuvantien gesucht. Die aussichtsreichsten Produkte aus verschiedenen Stoffklassen wurden kurz vorgestellt. Die beim Menschen einsetzbaren Adjuvantien, die auch für das Versuchstier sehr gut verträglich sind, wurden jedoch in keinem der nachfolgenden Referate als Ersatz für Ölemulsionen untersucht.

Bei Veterinärimpfstoffen wird nach den Angaben von **Eric Rijke** (Intervet, Boxmeer) ebenfalls sehr intensiv nach neuen Adjuvantien gesucht, da die heute bei landwirtschaftlichen Nutztieren häufig eingesetzten ölhaltigen Produkte starke Gewebsreaktionen an der Injektionsstelle zeigen. Die Ergebnisse mit einem neuen, gut verträglichen Adjuvans auf Vitamin E-Basis wurden vorgestellt.

Winfried Linxweiler (E. Merck, Darmstadt) untersuchte die Effizienz und Verträglichkeit zahlreicher Adjuvantien bei der Immunisierung von Mäusen, Kaninchen und Schafen. Hierbei wurde aufgezeigt, daß ölhaltige Adjuvantien die größte Erfolgsrate zeigen. Durch die Auswahl hochgereinigter Öle und Emulgatoren kann jedoch eine wesentlich bessere Verträglichkeit erzielt werden.

Hans-Joachim Kramer (Charles River, Kißlegg) wies in seinem Vortrag darauf hin, daß bei einem Unternehmen, das die Immunisierung im Auftrag durchführt, sehr viel Erfahrung und umfangreiches Datenmaterial vorhanden ist. Hierdurch lassen sich tier-schutzrelevante Verbesserungen bei der Immunisierung von Kaninchen und

eine Reduzierung der Tierzahlen erreichen.

Die Suche nach Alternativen zu Freund's komplettem Adjuvans bei der Immunisierung von Kaninchen und Mäusen war Gegenstand des Referats von **Marlies Leenaars** (RIVM, Bilthoven). Dabei wurden sechs verschiedene Adjuvantien und verschiedene Injektionstechniken geprüft. Zur Beurteilung der Leiden dienten Verhaltensstudien. Dabei zeigte sich erstaunlicherweise, daß weder Mäuse noch Kaninchen durch die Immunisierung in ihrem Verhalten erkennbar beeinträchtigt waren, obwohl sie teilweise erhebliche Lokalreaktionen zeigten.

Die nächsten beiden Vorträge befaßten sich mit der Immunisierung von Hühnern. **Christine Schwarzkopf** (BgVV, Berlin) prüfte verschiedene neue Adjuvantien im Vergleich zu Freund's komplettem Adjuvans. Ungeachtet der Immunisierungsrouten ließen sich mit den ölhaltigen Adjuvantien die höchsten Titer erreichen. Dies war jedoch begleitet von schwerwiegenden Lokalreaktionen. Da nichttöle Adjuvantien bei alleiniger Anwendung nicht ausreichend effektiv waren, wurde eine Kombination von nebenwirkungsfreien Adjuvantien zur Erstimmunisierung und einer nachfolgenden Injektion von komplettem Freund'schem Adjuvans vorgeschlagen. Lipopeptide wurden von **Michael Erhardt** (Universität München) als nebenwirkungsfrei für die Immunisierung von Legehennen beschrieben. Bei zahlreichen Antigenen konnten hohe Titer erreicht werden, so daß dieses Adjuvans für das Huhn als echte Alternative zum kompletten Freund'schen Adjuvans gesehen wird.

Das letzte Referat von **René Fischer** (ETH, Zürich) beschäftigte sich mit der Immunisierung zur Herstellung monoklonaler Antikörper. Hierbei wurden sieben verschiedene Adjuvantien verglichen und die Entwicklung der polyklonalen Titer im Serum sowie die Ausbeute an positiven Klonen nach der Fusion untersucht. Anhand histologischer Untersuchungen der Injektionsstellen wurde die Belastung der Tiere beurteilt. Erstaunlicherweise zeigte sich das Freund'sche Adjuvans neben Poly-A-poly-U bei subkutaner Injektion als wenig belastend.

Die Beiträge wurden teilweise lebhaft diskutiert. Dabei fiel auf, daß das

Freund'sche Adjuvans immer noch sehr häufig eingesetzt wird. Die vielen mittlerweile vorhandenen Alternativen zeigen häufig gleichwertige, ja teilweise sogar bessere Ergebnisse. Die Resultate müssen jedoch stets in Verbindung mit dem Immunisierungsprotokoll gesehen werden, da der Immunisierungserfolg von einer großen Fülle von Faktoren (Tierspezies, Art des Antigens, Injektionsort, -schema, etc.) abhängig ist. Die Ergebnisse einer Arbeitsgruppe lassen sich offenbar nur selten problemlos in andere Laboratorien übertragen. Es erscheint daher sinnvoll, zukünftig zu dieser Thematik einen stärkeren Informationsaustausch anzustreben und eine jedermann zugängliche Sammlung erfolgreicher Immunisierungsprotokolle mit sehr detaillierten Angaben anzulegen.

kc/hr

Toxikologische Prüfung von Kosmetika in der EU (Vorsitz Horst Spielmann):

Vom 1.1.1998 an soll aufgrund der 6. Änderung der Kosmetikrichtlinie (76/768/EEC) im Geltungsbereich der EU auf sicherheitstoxikologische Tierversuche für Kosmetika verzichtet werden. Vor diesem aktuellen Hintergrund gliederte sich die Sitzung in drei Abschnitte, in denen jeweils zwei Beiträge aus unterschiedlichen Perspektiven zur Diskussion gestellt wurden.

Wissenschaftliche Realisierbarkeit

Ursula G. Sauer (Akademie für Tierschutz, Neubiberg) stellte aus der Sicht des Deutschen Tierschutzbundes eine „Strategie“ zur sicherheitstoxikologischen Prüfung von Kosmetika ohne Tierversuche vor, worin die Vorgaben der EU berücksichtigt werden. Grundsätzlich sind nach den Vorstellungen des Deutschen Tierschutzbundes (DTB) für bereits bekannte Kosmetika-Inhaltsstoffe keine Tierversuche erforderlich. Die toxikologischen Daten für diese Stoffe müssen von den Industriefirmen, die über diese Daten verfügen, der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden. Neue Formulierungen von Kosmetika mit bekannten Inhaltsstoffen können mit den bereits entwickelten Alternativmethoden ausreichend geprüft werden. Daran kann sich ohne Risiko die Prüfung am Menschen anschließen. Diese tierversuchsfreie Prüf-

strategie hat sich in Deutschland bereits in der Praxis bewährt, und zwar aufgrund der gegenüber den übrigen EU Ländern strengeren gesetzlichen Vorgaben.

Für Kosmetika mit neuen kosmetischen Inhaltsstoffen stellte der DTB zwei Optionen vor, nämlich 1. den Verzicht auf neue Kosmetikinhaltsstoffe und 2. die Prüfung mit in der Praxis erprobten und validierten *in vitro* Methoden, die bei der Prüfung bekannter Kosmetika eingesetzt werden, mit anschließender Prüfung am Menschen, wie im vorangehenden Abschnitt beschrieben. Nach Ansicht des DTB wurde keiner der heute etablierten sicherheitstoxikologischen Tierversuche so streng validiert, wie es von den Alternativmethoden verlangt wird. Die Reproduzierbarkeit ist bei den Alternativmethoden ohnehin erheblich besser als bei vielen Tierversuchen. Als Beispiele wurden Ersatzmethoden für den Draize Test am Kaninchenauge und für die Phototoxizitätsprüfung angeführt.

Wolfgang J. W. Pape (Beiersdorf AG, Hamburg) stellte in seinem Vortrag die Möglichkeiten und Grenzen von tierversuchsfreien Methoden aus der Sicht der Europäischen Kosmetikindustrie vor. Für die forschenden deutschen Firmen der Kosmetikindustrie, die im Industrieverband Körperpflege und Waschmittel (IKW) zusammengeschlossen sind, erklärte er, daß sich alle Mitgliedsfirmen an die gesetzlichen Vorgaben halten. Für die Entwicklung von Kosmetika werden entsprechend dem deutschen Tierschutzgesetz für sicherheitstoxikologische Prüfungen keine Tierversuche mehr durchgeführt, sondern nur noch *in vitro* Methoden.

Weiterhin stellte er inhaltlich die 6. Änderung der Kosmetik-Richtlinie der EU vor (93/35/EEC) und stellte klar, daß nach dieser Richtlinie in einem angemessenen Zeitraum vor dem 1.1.1998 Experten der EU beurteilen werden, für welche Bereiche validierte Alternativmethoden entwickelt worden sind. Sollten akzeptable tierversuchsfreie Methoden jedoch für bestimmte Gebiete der Toxikologie nicht entwickelt sein, so könne auf den entsprechenden Tierversuch noch nicht verzichtet werden. Im jährlichen Turnus werden die Experten der EU, das *Scientific Committee on Cosmetology*

(SCC), diese Evaluierung der tierversuchsfreien Methoden wiederholen. Nach dem derzeitigen Wissensstand innerhalb der EU Kosmetikindustrie und des SCC ist vor dem geschilderten gesetzlichen Hintergrund noch nicht mit einem vollständigen Ersatz toxikologischer Tierversuche bei der Prüfung neuer Kosmetika-Inhaltsstoffe zu rechnen, für die noch keinerlei toxikologische Informationen vorliegen.

Er machte außerdem deutlich, daß das SCC derzeit bei der Bestimmung des toxikologischen Prüfumfanges der Prüfung auf Hautpenetration eine entscheidende Bedeutung beimißt. Bei Stoffen, die die Haut nicht penetrieren, kann man nach diesen Vorstellungen auf systemische toxikologische Prüfungen verzichten. Außerdem stellte er Prüfstrategien vor, die sich in der Industrie bewährt haben und bei denen verschiedene *in vitro* Methoden miteinander kombiniert werden. Selbst für verhältnismäßig einfache Fragestellungen, wie z.B. die Schleimhautreizung am Auge, arbeiten die europäischen Firmen der Kosmetikindustrie in Einzelfällen mit einer Kombination von bis zu 10 *in vitro* Methoden, und zwar in Abhängigkeit von den physikalisch-chemischen Stoffeigenschaften und vom Anwendungsbereich.

Abschließend stellte er die derzeit laufenden Validierungsstudien von Alternativmethoden vor, die vom Verband der Europäischen Kosmetikindustrie (COLIPA) koordiniert werden und für die er in den Koordinierungsgremien verantwortlich ist. Es handelt sich wiederum um Projekte zum Ersatz der Prüfungen auf Haut- und Augenreizung, Phototoxizität und Hautpenetration. Die Ausführungen machten deutlich, daß die deutschen Firmen der Kosmetikindustrie sich nicht nur mit großem Aufwand an diesen Validierungsstudien beteiligen, sondern daß sie die Studien auch initiiert haben. Es ist zu hoffen, daß sich einige der Methoden als valide erweisen und vom SCC anstelle der bisher vorgeschriebenen Tierversuche für die sicherheitstoxikologische Prüfung von Kosmetika akzeptiert werden.

In der sehr sachlichen Diskussion zu beiden Vorträgen zeigte sich, daß der Termin 1.1.1998 von den beiden Vortragenden und auch vom Auditorium in gleicher Weise als eine Zielsetzung

eingeschätzt wird, die nur teilweise erfüllt werden kann. Einhellig wurde betont, daß das Thema „Alternativmethoden zur sicherheitstoxikologischen Bewertung von Kosmetika“ wegen der grundsätzlichen Bedeutung auf den Kongressen der nächsten Jahre wieder aufgegriffen werden sollte.

Das isoliert perfundierte Rindereuter als Modell

Manfred Kietzmann (Universität Leipzig) und **Wolfgang Pittermann** (Henkel, Düsseldorf) berichteten über ihre Erfahrungen mit einem neuen Modell, das in Deutschland bereits erfolgreich in der Kosmetikindustrie eingesetzt wird. Kietzmann, der das Modell des „isoliert perfundierten Rindereuters“ aus Schlachthofmaterial zur Messung der Hautpenetration und -resorption entwickelt hat, stellte sehr anschauliche Beispiele aus dem Bereich der Herz- und Kreislauf-Pharmakologie und der Dermato-Pharmakologie vor, die belegen, daß das Modell dem Tierversuch an den üblichen Labortierspezies eindeutig überlegen ist und eine überraschend gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen gewährleistet. Seine pharmakokinetischen Studien machen weiterhin deutlich, daß Untersuchungen am isolierten Rindereuter häufig wesentlich aussagekräftiger sind als Studien an isolierter Menschenhaut aus Operationsmaterial, da Rindereuter durch die kontinuierliche Perfusion in sehr viel besserer Qualität über lange Zeit vital erhalten werden können; auch ist die Gewebefläche erheblich größer.

Pittermann konnte über sehr gute Erfahrungen mit dem von Kietzmann entwickelten Modell im toxikologischen Labor bei Henkel berichten. In seinen überwiegend morphologischen Untersuchungen konnte er die starke histologische Ähnlichkeit von Rindereuter und der Haut an der Brust des Menschen vorstellen. Gegenüber sogenannten künstlichen Hautmodellen (siehe unten) hat das Rindereuter zudem den Vorzug, daß die wichtigsten Hautanhangsgebilde auch am Rindereuter vorhanden sind, wie z.B. Haare und Talgdrüsen. Diese starke anatomische Ähnlichkeit ist von großer Bedeutung, da die Resorption bestimmter Stoffe vorwiegend im Bereich dieser Hautanhangsgebilde erfolgt.

Bedauerlicherweise ist das isoliert perfundierte Rindereuter als Modell außerhalb des deutschsprachigen Raumes noch nicht ausreichend bekannt, da man dort vielfach leichteren Zugang zu menschlicher Haut aus Operationsmaterial hat. Die in beiden Vorträgen vorgestellten Ergebnisse machten jedoch deutlich, daß mit dem Modell Probleme bearbeitet werden können, die mit menschlicher Haut in der üblichen Qualität und Größe nicht zu lösen sind.

Künstliche menschliche Haut

Monika Schäfer-Korting (FU Berlin) und **Manfred Liebsch** (ZEBET, Berlin) stellten ihre Erfahrungen mit einem neuen vielversprechenden Modell vor, der sog. künstlichen menschlichen Haut, die in reproduzierbarer Weise mit verhornendem Plattenepithel, *Stratum Corneum* und dem darunterliegenden Bindegewebe mit einer Fibroblastenschicht kultiviert werden kann.

Schäfer-Korting berichtete über die Technik der Ko-Kultivierung von Fibroblasten und Keratinozyten, die vor etwa 10 Jahren entwickelt wurde. Inzwischen werden solche Hautmodelle kommerziell in reproduzierbarer Qualität hergestellt und zum Zweck der Hauttransplantation und der toxikologischen Testung weltweit per Flugfracht verschickt. Wie bereits im vorangehenden Abschnitt angedeutet, sind derartige Modelle zwar der erste Schritt einer erfolgreichen Organkultur. Sie weisen jedoch nicht nur morphologische Unterschiede gegenüber der normalen Haut des Menschen auf, wie z.B. das Fehlen von Hautanhangsgebilden, Blut- und Lymphgefäßen sowie immunologischen Zellen, sondern es bestehen außerdem erhebliche Unterschiede in der biochemischen Zusammensetzung der einzelnen Hautschichten. Das zeigt sich u.a. daran, daß die Penetration fettlöslicher Stoffe teilweise 10-mal so rasch durch die künstliche menschliche Haut erfolgt wie bei normalen Hautproben. Schäfer-Korting konnte zeigen, daß dies wahrscheinlich auf der unzureichenden Ausstattung der mehrschichtigen verhornten Keratinozytenschicht mit komplexen Sphingomyelinen beruht. Wahrscheinlich sind diese Defizite auf das Fehlen essentieller Wachstumsfak-

toren im Kulturmedium zurückzuführen. Das Ergebnis macht deutlich, daß das erfolversprechende menschliche Hautmodell noch verbesserungsfähig ist. Erfreulicherweise wird an der Verbesserung intensiv geforscht.

Wichtig ist die Beobachtung, daß auch die künstliche menschliche Haut über eine große Zahl der für den Fremdstoffmetabolismus wichtigen Enzyme verfügt, so daß das Muster der Metaboliten den beim Menschen *in vivo* beobachteten Mustern sehr ähnlich ist. Es sind Untersuchungen zum Arzneimittelmetabolismus möglich, die nur in begrenztem Umfang mit tierischer Haut und auch mit menschlichem Operationsmaterial möglich sind.

Liebsch stellte Ergebnisse toxikologischer Untersuchungen auf dem Gebiet der Hautreizung und der Phototoxizitätsprüfung vor, die mit kommerziell in den USA hergestellter künstlicher menschlicher Haut im Rahmen von internationalen Validierungsstudien bei ZEBET erarbeitet wurden. Grundsätzlich hat künstliche menschliche Haut gegenüber Zellkulturmodellen den Vorteil, daß nicht nur wasserlösliche Stoffe, sondern auch schwer lösliche Stoffe und vor allem Formulierungen als ölige Emulsionen geprüft werden können.

In einer Studie zur Prüfung auf reizende und ätzende Wirkungen an der Haut, die in Europa und den USA unter „blinden“ Prüfbedingungen mit codierten Stoffen durchgeführt wurde, zeigte die Klassifizierung mit Hilfe dieser *in vitro* Methode eine recht gute Übereinstimmung mit den Klassifizierungen der EU und des US-Verkehrsministeriums (UN-Klassifizierung für den Transport gefährlicher Güter). Noch besser war die Korrelation der *in vitro* zu den *in vivo* Daten bei der Phototoxizitätsprüfung. Dabei zeigte sich, daß das von ZEBET geprüfte kommerzielle Hautmodell sowohl die Applikation der Prüfsubstanzen lokal auf der Keratinozytenschicht erlaubt als auch systemisch über das Kulturmedium.

Bedauerlicherweise sind die Kosten für toxikologische Prüfungen mit künstlicher menschlicher Haut noch vergleichsweise hoch. Eine stärkere Anwendung in der Routinetestung wird sicher zur Reduktion der Kosten führen.

Bei der Abschlusdiskussion wurden die enormen Fortschritte auf dem Gebiet der Entwicklung von Alternativmethoden hervorgehoben, die bereits in der Praxis von der europäischen Industrie eingesetzt werden. Weiterhin wurde deutlich, daß für jede Fragestellung spezielle *in vitro* Methoden zu entwickeln sind, die sich erfreulicherweise häufig ergänzen. So macht die Entwicklung von künstlicher menschlicher Haut Untersuchungen zur Resorption mit Hilfe des isolierten, perfundierten Rindereuters nicht überflüssig, sondern mit jeder der genannten Methoden lassen sich Teilaspekte untersuchen. Obwohl ein vollständiger Ersatz sicherheitstoxikologischer Prüfungen im Tierversuch für den Bereich der Kosmetika bis zum 1.1.1998 wahrscheinlich nicht zu erreichen ist, sind die Fortschritte erstaunlich, die aufgrund dieser politischen Zielsetzung in den vergangenen 5 Jahren gemacht wurden. Die vorgestellten Beispiele zeigen, daß man dabei oft unkonventionelle Wege einschlagen muß und daß der Weg zum Erfolg oft lang und mühevoll ist.

hsp

Recht und Ethik (Vorsitz Antoine F. Goetschel und Franz P. Gruber)

Die zweite Parallelveranstaltung vom Dienstag, 26. September 1995 widmete sich Recht und Ethik. Im Rahmen des Kapitels Rechtspolitik und Ethik legte **Hartmut Bäumer** (Regierungspräsident von Gießen) das Rechtsverhältnis zwischen Tierschutz und Lehrfreiheit an deutschen Universitäten dar (siehe auch *ALTEX* 12, 59ff). Der Referent war mit dem in *ALTEX* dargelegten Entscheid befaßt. Er legt die rechtlichen Grundsätze des Tierschutzes ausführlich und engagiert dar und plädiert für die Aufnahme des Tierschutzes in das Grundgesetz. Damit könnte die Güterabwägung zwischen Tierschutz und verfassungsmässig garantierter Wissenschaftsfreiheit überhaupt erst vorgenommen werden.

Daran knüpft **Eisenhart von Loeper** (Nagold) an und plädiert aus rechtlicher, politischer und gesellschaftlicher Sicht sehr scharf dafür, daß der Tierschutz im Grundgesetz aufgenommen werden müsse (siehe auch *ALTEX* 12, 113ff). Er führt das Augenmerk über

die Tierversuchproblematik hinaus in den Bereich der Tierquälerei im weiten Sinn. In der anschließenden Diskussion wird deutlich, daß ein höchstrichterlicher Entscheid darüber, daß die Wissenschaftsfreiheit durch die Tierschutzgesetzgebung nicht eingeschränkt werden darf, nicht zwingend zur Folge hat, daß der Tierschutz gänzlich aus den Angeln gehoben wird: dem Tierschutz im Bereich der strafrechtlichen Erfassung von Tierquälereien würde die Grundlage dadurch nicht entzogen. Ebenfalls in verfassungsrechtlichen Dimensionen referierte **Antoine F. Goetschel** (Tierversuchskommission des STS, Zürich) über den Schutz der Würde der Kreatur, wie er in der schweizerischen Bundesverfassung aufgenommen worden ist, und deren Beachtung im Tierversuch. In der anschließenden Diskussion wurde klar, daß die ethische Auseinandersetzung mit diesem Begriff namentlich im Bereich der Tierversuche erst ihren Anfang genommen hat und daß hier das Bedürfnis nach Klärung dieses Spannungsfeldes besteht.

Zum internationalen Recht, namentlich zum Verhältnis Tierversuchsgesetzgebung und EU-Recht, referierten **Friedrich Harrer** (Universität Salzburg) und **Karin Schwabenbauer** (Regensburg), ersterer aus österreichischer Sicht. Er kommt aus völkerrechtlichen Gründen zum Schluß, daß Österreich seit seinem kürzlichen Beitritt zur EU die entsprechenden Richtlinien der EU im eigentlichen Sinne in die österreichische Gesetzgebung zu überführen hätte. Er legt dar, in welchen Bereichen etwa die Richtlinie vom 24. November 1986 dem österreichischen Tierversuchsgesetz 1988 vorgeht und welche verfassungsrechtlichen Folgerungen zu ziehen sind. In der Diskussion legt **Wolf Frühauf** vom Ministerium für Wissenschaft (Wien) seinen gegenteiligen bzw. differenziert anderen Blickwinkel dar. Karin Schwabenbauer geht auf die entsprechenden Verhältnisse in Deutschland ein, weist auf die großen Unterschiede zwischen den Empfehlungen des Europarates und den Richtlinien der EU hin, ganz besonders in Hinblick auf deren Anwendbarkeit. Sie geht auch auf die verfassungsmäßigen Konsequenzen ein, welche bei der Ratifizierung der EU-Richtlinien durch

die Bundesrepublik Deutschland aufzutreten.

Am Nachmittag beschäftigten sich die Teilnehmer mit einzelnen Aspekten der Rechtsanwendung. Vorweg legte **Franz P. Gruber** (FFVFF, Zürich) eine Definition des „Refinement“ vor und plädierte für deren wesentlich stärkere Beachtung und Unterstützung durch Forschungsgremien, auch aus Gründen des Tierschutzes, wenngleich sich die Tierschutzbewegungen mit Vorliebe dem Ersatz oder der Verringerung von Tierversuchen zuwenden. **Ignaz Bloch** (Basel) referierte über seine Erfahrungen und Probleme bei der prospektiven Einschätzung des Belastungsausmaßes im Tierversuch. Aufgrund einer breitangelegten Umfrage wies er auf große Divergenzen hin zwischen der Beurteilung der zu erwartenden Belastungen des Tieres, welche vom Gesuchsteller selber dargetan wurde, und derjenigen, wie sie die Bewilligungsbehörde tatsächlich vorgenommen hat. Generell läßt sich sagen, daß die Gesuchsteller die Belastungen der Tieres tendenziell zu tief eingeschätzt haben. Dies ergibt sich auch daraus, daß die Erfahrungen mit den entsprechenden vom Bundesamt für Veterinärwesen ausgearbeiteten Grundlagen hierzu erst noch gesammelt werden müssen. **Manfred Völkel** (Igendorf), beleuchtet die Belastung der Versuchstieren nach Einschätzung der Antragsteller von Versuchsgenehmigungen in Deutschland anhand einer lokal begrenzten Umfrage. Auch dort divergieren die zu erwartenden und dann tatsächlich eintretenden Belastungen für das Tier im Versuch auffällig. Grundlage bildet teils auch für bundesdeutsche Bewilligungsbehörden die Belastungskategorien des schweizerischen Bundesamtes für Veterinärwesen. Durch deren konsequente Anwendung ließe sich eine Deckungsgleichheit dieser beiden Einschätzung weiter anstreben. **Dirk Labahn** (Universität Erlangen) stellte in seinem Koreferat ein Schema vor, das zeigt, wie ethische und rechtliche Aspekte als Orientierungshilfe in den Kommissionen nach §15 Tierschutzgesetz gewichtet werden könnten. **Brigitte Rusche** (Neubiberg), legt die erste Resultate einer neueren Umfrage bei den Mitgliedern in den beratenden Kommissionen nach § 15 des deutschen Tierschutzgesetzes vor,

einer Aktualisierung einer früheren Studie aus dem Jahre 1987. Die Tierschutzvertreter fühlen sich demnach in den genannten Kommissionen heute wohler als noch vor wenigen Jahren, sie hatten tendenziell auch stärker den Eindruck, auf das Bewilligungsverfahren Einfluß nehmen zu können. Sie schätzten das offener werdende Verhandlungsklima im Schoße der Kommission. Diese positive Tendenz erwuchs wohl aus der Erkenntnis, daß sich auch die aus der Sicht des Tierschutzes sogenannten unnötigen Versuche nicht so leicht gänzlich ersetzen lassen. Doch steht dem tierschützerischen Gedanken im Rahmen der Verringerung der Belastung der Versuchstiere und der Verfeinerung der Methoden ein großer Spielraum offen.

Zusammenfassend betrachtet kann das Interesse an Fragen des Rechts und der Ethik im Tierversuch als erfreulich groß bezeichnet werden, was sich in der ansprechenden Anzahl von Teilnehmerinnen und Teilnehmer an dieser Parallelveranstaltung ablesen ließ. Deutlich wurde auch die Bedeutung der Ethik und des weitgefaßten Tierschutzgedankens auch für die Rechtspolitik und die Rechtsetzung.

afg



Terminkalender

• Universität Tübingen: Vorlesungsreihe Alternativmethoden zu Tierversuchen.

Beginn: 18.10.1995, jeweils mittwochs, 17.00–18.00 Uhr, CRONA, Raum 220, Ebene B04. Auskunft bei Dr. O. Radu, Universität Tübingen, Klinikum, Calwer Str. 7, D-72076 Tübingen (Fax +49-7071-295867).

• ECVAM Workshop on Medical Devices. DK-Værløse, 24.–26.

November 1995. Information bei Dr. Ove Svendsen, 24, Vestre Ringvej, DK-4140 Borup (Tel. +45-56-821100, Fax +45-56-821202).

• **Colipa Symposium „Alternatives to Animal Testing“, B-Brüssel, 29.–30. November 1995.** Topics: *The Concept of Validation, Photoirradiation, Eye Irritation, Percutaneous Absorption, Skin Compatibility, Sensitisation, Industry at the Forefront of Research, the Challenge of Validation in Europe, Round Table on Regulatory Issues: with Representatives from Scientific & Regulatory Authorities in Europe, USA & Japan, Safety Assessment: the Views of the Scientific Committee on Cosmetology (SCC), National Authorities and Industry.*

Auskunft und Anmeldung bei Robert Vanhove, *The European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association* (Colipa), Rue de la Loi 223/3, B-1040 Bruxelles (Tel. +32-2-230.91.91, Fax +32-2-231.15.87).

• NTP Workshop on Validation and Regulatory Acceptance of Alternative Toxicological Testing Methods. USA-Arlington, VA, 11.–12. Dezember 1995.

Informationen bei Dr. William Stokes, NIEHS, MD B2-04, P.O.Box 12233, Research Triangle Park, NC 27709, USA, (Tel. +1-919-541-7997, Fax +1-919-541-0719, E-mail stokes@niehs.nih.gov).

• Sixth FELASA Symposium on International Harmonization of Laboratory Animal Husbandry Requirements. CH-Basel, 19.–26. Juni 1996.

Informationen bei Kongresszentrum Messe Basel, Messeplatz 21, CH-4021 Basel (Tel +41-61-686-2828, Fax +41-61-686-2185).

• **INVITOX 96. NL-Papendal, 24.–28. Juni.** Submission Deadline – 11. Dezember 1995. Information bei

INVITOX 96 Conference Secretariat, Elsevier Science Ltd., The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford OX5 1GB, UK (Fax +44-1865-843958, Tel. +44-1865-843643, E-mail: g.spear@elsevier.co.uk)

• 2nd World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences. NL-Utrecht, 20.–24. Oktober 1996.

Programme topics: *Alternatives in: Basic research, Toxicology, Pharmacology, Vaccine testings, Biologicals. Validation/Regulations. Animal Welfare/Ethics. Education/Databases.* Information bei FBU Congress Bureau, Utrecht University, PO. Box 80.125, NL-3508 TC Utrecht, The Netherlands (Fax +31-30-533667, E-mail: L.Donkers@pobox.ruu.nl). Ausführliches Programm im Anschluß an den Terminkalender.

2nd World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences. October 20–24, 1996, Utrecht, The Netherlands. Second Announcement and Call for Abstracts

Submission of abstracts of papers relevant to the topics listed below is invited. The deadline for submitting abstracts is APRIL 1, 1996.

Abstracts will be sent to the co-chairs of the appropriate session for review. The co-chairs will select those papers to be given as oral (if requested) or poster presentations.

The following guidelines must be strictly adhered to if your abstract is to be considered by the Scientific Programme Committee.

Criteria (chair; co-chair):

1. Abstracts may describe original work, reviews or other contributions to the use of animal alternatives, including multi-media products and databases.

The following topic categories can be distinguished:

A– Ethical aspects of animal experimentation (Orlans, USA; Scharmann, G)

B– Animal welfare: general aspects (van Hoosier, USA; Wemelsfelder, NL)

C– Refinement of environmental conditions (Ritskes, NL; Rose, Aus)

D– Refinement of procedures (Caras, USA; Gruber, CH)

E– Refinement of techniques in basic research (Althaus, CH; Koopman, NL)

F– Cellular approaches in basic research (Wobus, G; Zawistowski, USA)

G– Toxicology: local effects (Gähwiler, CH; Southee, UK)

H– Toxicology: acute effects (Curren, USA; Watanabe, Jap)

I– Toxicology: cellular effects (Kato, USA; de Silva, F)

J– Toxicology: organ toxicity (Dabab, USA; Pfeifer, CH)

K– Toxicology: integrated toxicity testing (Clark, UK; Sugiyama, Jap)

L– Pharmacology: drug receptor research (Basi, Sp; Breimer, NL)

M– Pharmacology: drug metabolism (Beaune, F; Schmid, CH)

N– Pharmacology: drug transport and targeting (Brusick, USA; Mutschler, G)

O– Polyclonal and monoclonal antibodies (Combes, UK; Hendriksen, NL)

P– Production and quality control of vaccines (van der Kamp, NL; Milstien, CH)

Q– Blood products; hormones; medical devices (Kreeftenberg, NL; Reinhardt, CH)

R– Validation (Spielmann, G; Griffin, Can)

S– Harmonization of regulatory (legislative) requirements (Koeter, F; Straughan, UK)

T– Alternatives in education (Rose, Aus; Zurlo, USA)

U– Education as a contribution to the Three Rs (Liggitt, USA; van der Valk, NL)

V– Databases (*) (Fosse, N; Kuiper, NL)

W– Film; video; multi-media (*)

(*) For databases, film, video or multi-media, please specify on the Abstract Form the hardware, AV-equipment or other provisions that are required (author will be informed if these provisions are not available)



Producers of multi-media products developed within the past two years may compete for the 1995 Animal Alternatives Film Festival Award. If you wish to be included in this competition, please indicate this on the Abstract Form.

2. In addition to the Abstract Form, four printed copies of the abstract and a version on disc must be provided. The digital version should be submitted on a 3.5 inch DOS-formatted (or, if appropriate, Macintosh) disc. Files produced by using the following word processing packages are acceptable (please indicate clearly the word processing package used on the disc label, as well as the author's name and affiliation, and the abstract title):

- WordStar 3.3-7.0
- WordPerfect for DOS 4.1-5.1
- WordPerfect for Windows 5.*
- MS Word for DOS 3.*-5.*
- MS Word for Windows 2.0/6.0
- MS Word for Macintosh 4.0-6.0
- * specify text (.txt) or ASCII (.asc) format

Please contact the FBU Congress Bureau (tel: +31-30-253-5044; Fax +31-30-253-3667) if there are problems in meeting any of these criteria.

3. All abstracts must be received by **April 1, 1996**.

4. Participants can be the first author on only ONE abstract. However, there is no restriction on the number of co-authorships. The first author is expected to present the paper or poster.

5. It will not be possible for the author to change or withdraw an abstract once it has been accepted by Scientific Committee.

6. The abstract will automatically be considered for a poster presentation. It will be considered for a platform presentation only if so requested on the Abstract Form. Participants will be notified of the outcome of the abstract review process by July 1, 1996.

7. Texts of abstracts should include: objective(s) of the study, methods, results and conclusions. Statements like: „the results will be discussed“ or „other data will be presented“, etc. should be avoided.

8. Abstracts describing databases should include information on the total size of the database (number of records), the target group, language, format, accessibility and costs.

9. Abstracts describing film, video or multi-media productions should include specifications of the programme, the educational objectives and to what extent it is felt that these objectives have been met.

10. Abstracts serving a proprietary purpose must be indicated as such. These will be accepted only if they are accompanied by the fee for commercial posters (Dfl 600,-).

Layout

Please use Helvetica/Arial (11 point) type font, and avoid the use of bold tape face, italics and underlining. The title should be typed in capital letters, followed, on a new line, by the name of the author(s), the organization, address, city and country. Leave one blank line and then continue with the text of the abstract (single-spaced). Please avoid including graphs, formulae, superscripts, etc. as much as possible. Text must have a width of 13 cm with left/right justification. Leave another blank and then add a maximum of 5 keywords. Do not include references. The total number of words, including the title, must not exceed 350.

Pre-Congress consultation of abstracts:

An abstract/programme book will be given to all participants when they register at the start of the Congress.

In addition, a database of the abstracts and the preliminary programme will be made available in September 1996. The database will include a search programme (MS-Windows) to assist in locating abstracts of oral presentations and posters of particular interest, thus enabling delegates to prepare their personal schedules in advance. The database will be provided on 3.5 DOS discs, and will cost Dfl 30,-. The database can be ordered on the Congress Registration Form. Copies will be distributed at least three weeks prior to the start of the Congress.

Formulare zur Anmeldung (Tagung und Hotel) und für die Abstracts bei: FBU Congress Bureau, Utrecht University, PO. Box 80.125, NL-3508 TC Utrecht, The Netherlands (Fax +31-30-533667, E-mail: L.Donkers@pobox.ruu.nl)

Sachregister subject index

Abwasserproben 188ff
Acute Toxic Class s. ATC
 Adjuvantien 234f
 Alaninscan 147
 Algentest 188
 Alternativmethoden, Weltkongreß 239f
Animal Experimentation Committees (AEC) 7
Animal experiments in education 59ff, 123ff
Animal rights 3, 34
 Anthropozentrismus 4, 118
 Antikoagulantien 78
 Antikörper 13ff
 (humane) monoklonale 13ff, 36ff, 115
 chimäre 13
 rekombinante 18f
 Arzneibuchmonographien 166
 Arzneimittelgesetz (AMG) 37f
 Arzneistoff-Rezeptor-Komplex 138ff
 Arzneistoffentwicklung 138ff
 Aspirin 72f
 Aszites 36ff
 ATC-Methode 165f
 Azaserin 15, 18
 β_2 -adrenerger Rezeptor 41, 161f
 B-Lymphozyten 13f
 Berufsethik 4
 Bindungsaffinität 160f
 Biometrie 234
 Bioverfügbarkeit 24
 Biseko 26
 Blutspender 70ff
 BMG Forschungspreis 223ff
Bovine Cornea Assay 35
Bovine Udder Skin-BUS Modell 196ff
Brugia malayi 179ff
 Bruteier 31ff
 BSE 38f
 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 80
 Cannabinoide 219
 Carboanhydrase 160f
 Cephalosporine 90f
 Chargenprüfung 24
 Chorioallantoismembran 32
 Circular dichroismus-Spektroskopie 146f
Clostridium tetani 25, 28
coculture 179
 COLIPA-Studie 165, 236
Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) 163f
compartment model 152
Computer Aided Drug Design (CADD) 138ff
Computer Aided Molecular Design (CAMD) 138ff
 Computersimulation 152
 Corrositex™ 35
Council of Europe 29, 231
 cytotoxicity, *in vitro* 188ff
 Daphnientest 188



Producers of multi-media products developed within the past two years may compete for the 1995 Animal Alternatives Film Festival Award. If you wish to be included in this competition, please indicate this on the Abstract Form.

2. In addition to the Abstract Form, four printed copies of the abstract and a version on disc must be provided. The digital version should be submitted on a 3.5 inch DOS-formatted (or, if appropriate, Macintosh) disc. Files produced by using the following word processing packages are acceptable (please indicate clearly the word processing package used on the disc label, as well as the author's name and affiliation, and the abstract title):

- WordStar 3.3-7.0
- WordPerfect for DOS 4.1-5.1
- WordPerfect for Windows 5.*
- MS Word for DOS 3.*-5.*
- MS Word for Windows 2.0/6.0
- MS Word for Macintosh 4.0-6.0
- * specify text (.txt) or ASCII (.asc) format

Please contact the FBU Congress Bureau (tel: +31-30-253-5044; Fax +31-30-253-3667) if there are problems in meeting any of these criteria.

3. All abstracts must be received by **April 1, 1996**.

4. Participants can be the first author on only ONE abstract. However, there is no restriction on the number of co-authorships. The first author is expected to present the paper or poster.

5. It will not be possible for the author to change or withdraw an abstract once it has been accepted by Scientific Committee.

6. The abstract will automatically be considered for a poster presentation. It will be considered for a platform presentation only if so requested on the Abstract Form. Participants will be notified of the outcome of the abstract review process by July 1, 1996.

7. Texts of abstracts should include: objective(s) of the study, methods, results and conclusions. Statements like: „the results will be discussed“ or „other data will be presented“, etc. should be avoided.

8. Abstracts describing databases should include information on the total size of the database (number of records), the target group, language, format, accessibility and costs.

9. Abstracts describing film, video or multi-media productions should include specifications of the programme, the educational objectives and to what extent it is felt that these objectives have been met.

10. Abstracts serving a proprietary purpose must be indicated as such. These will be accepted only if they are accompanied by the fee for commercial posters (Dfl 600,-).

Layout

Please use Helvetica/Arial (11 point) type font, and avoid the use of bold tape face, italics and underlining. The title should be typed in capital letters, followed, on a new line, by the name of the author(s), the organization, address, city and country. Leave one blank line and then continue with the text of the abstract (single-spaced). Please avoid including graphs, formulae, superscripts, etc. as much as possible. Text must have a width of 13 cm with left/right justification. Leave another blank and then add a maximum of 5 keywords. Do not include references. The total number of words, including the title, must not exceed 350.

Pre-Congress consultation of abstracts:

An abstract/programme book will be given to all participants when they register at the start of the Congress.

In addition, a database of the abstracts and the preliminary programme will be made available in September 1996. The database will include a search programme (MS-Windows) to assist in locating abstracts of oral presentations and posters of particular interest, thus enabling delegates to prepare their personal schedules in advance. The database will be provided on 3.5 DOS discs, and will cost Dfl 30,-. The database can be ordered on the Congress Registration Form. Copies will be distributed at least three weeks prior to the start of the Congress.

Formulare zur Anmeldung (Tagung und Hotel) und für die Abstracts bei: FBU Congress Bureau, Utrecht University, PO. Box 80.125, NL-3508 TC Utrecht, The Netherlands (Fax +31-30-533667, E-mail: L.Donkers@pobox.ruu.nl)

Sachregister subject index

Abwasserproben 188ff
Acute Toxic Class s. ATC
 Adjuvantien 234f
 Alaninscan 147
 Algentest 188
 Alternativmethoden, Weltkongreß 239f
Animal Experimentation Committees (AEC) 7
Animal experiments in education 59ff, 123ff
Animal rights 3, 34
 Anthropozentrismus 4, 118
 Antikoagulantien 78
 Antikörper 13ff
 (humane) monoklonale 13ff, 36ff, 115
 chimäre 13
 rekombinante 18f
 Arzneibuchmonographien 166
 Arzneimittelgesetz (AMG) 37f
 Arzneistoff-Rezeptor-Komplex 138ff
 Arzneistoffentwicklung 138ff
 Aspirin 72f
 Aszites 36ff
 ATC-Methode 165f
 Azaserin 15, 18
 β_2 -adrenerger Rezeptor 41, 161f
 B-Lymphozyten 13f
 Berufsethik 4
 Bindungsaffinität 160f
 Biometrie 234
 Bioverfügbarkeit 24
 Biseko 26
 Blutspender 70ff
 BMG Forschungspreis 223ff
Bovine Cornea Assay 35
Bovine Udder Skin-BUS Modell 196ff
Brugia malayi 179ff
 Bruteier 31ff
 BSE 38f
 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 80
 Cannabinoide 219
 Carboanhydrase 160f
 Cephalosporine 90f
 Chargenprüfung 24
 Chorioallantoismembran 32
 Circular dichroismus-Spektroskopie 146f
Clostridium tetani 25, 28
coculture 179
 COLIPA-Studie 165, 236
Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) 163f
compartment model 152
Computer Aided Drug Design (CADD) 138ff
Computer Aided Molecular Design (CAMD) 138ff
 Computersimulation 152
 Corrositex™ 35
Council of Europe 29, 231
 cytotoxicity, *in vitro* 188ff
 Daphnientest 188

- de novo design* 146
Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge (DEREK) 168
 Deutsches Arzneibuch (DAB) 76, 81
 DG11 231
 Dichtegradient 17
 Diethylcarbamazin 180
 Differenzierung 129
 Dilemma 10
disseminated intravascular coagulation (DIC) 78
 Dopaminergere Rezeptor 40f, 161
 Dottersack 32, 156ff
 Draize-Test 35
drug engineering 142
drug research and development 138ff
ECETOC TECHNICAL REPORT 193
 ECVAM 35f, 49, 103, 167ff, 171f, 222
 Egalitarismus 117
eggs, embryonated 31ff, 156ff
 Eigenwert von Tieren 3ff
 biozentrischer Ansatz 4f
 zoozentrischer Ansatz 4f
 Eingriffe und Behandlungen zu Ausbildungszwecken 59ff, 123ff, 167
 Elektrophysiologie 130
 ELISA 24f, 29, 71
 Embryonale Stammzellen 129ff, 232
 Endobulin 26
 Endotoxin 70ff, 81ff, 85ff, 89ff, 93ff
 Schock 78
 Entwicklungszyklus 179ff
 Entzündungsmodelle 231
 Epstein-Barr-Virus (EBV) 13, 16, 18
 Erziehung 205
ethical aspects 3
 Ethik
 Abwägung 108, 159
 advokatorische 117
 Argumente 34
 Kommissionen 3, 12
 konsequentialistische 118
 Mensch und Mitgeschöpf 203ff
 theologische 118
 EU-Recht 238
 Europäisches Arzneibuch s. Pharmakopöe
 Europarat 29, 231
 Evaluierung 99f
fallacies 3
 Fc-Rezeptoren 14
feeder cells 182
 Fehlschluß, naturalistischer 11
 Felix-Wankel-Forschungspreis 226
filarial nematodes 179ff
 Filariose 179ff
 Filter 85ff
 Fischtest 188ff
 Fischzelllinien 188ff
 Fusion 15f
 chemische 15
 elektrische 15
 Fusionsfrequenz 14
 GABA-Rezeptor 134f
 Gammagard 26
 Gamma-Venin 26
 Gammastrahlen 17
 GELBE LISTE 167
Genetic Function Approximation (GFA) 162f
 Gentechnologie 18f
 Gentoxizitätstest 188
 Gerechtigkeit 5
 moralisches Prinzip 5
 Gleichheitsgrundsatz 34
 Globuman Berna 26
 Goldorfe 192ff
Good Laboratory Practice (GLP) 74
Good Manufacturing Practice (GMP) 73, 78
 Gradualismus 117
growth of larvae 179
 Grundgesetz 113, 123ff
 Güterabwägung 109
 Hämodialyselösungen 83f
 Haut
 Irritations-Studien 35, 196ff
 künstliche 237
 Penetration 196ff
 Herbert-Stiller-Preis 224f
 Hirnschnitt-Technik 232
 HLA-System 14
homology modeling 138ff
 Hybridomzelle 17
 Hyper-Tet 26
 Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (HGPRT) 15, 18
 IC₅₀ 104ff, 188ff
 Immunglobulin 14, 18, 24, 26
 humanes 24, 26
 IgG 14 18
 IgM 14
 Immunisierung 234f
 in vitro 14, 16
immunity testing 156ff
 inclusionbodies 19
Institutional Animal Care and Use Committees (IACUC) 7
 Interleukin 17, 70ff, 78, 231
International Association of Biological Standards (IABS) 49
 Intraglobin 26
 Invasivitätsmodell 233
 INVITOX 47ff
 Ionenkanäle 131f
 Ivermectin 180
 Kainat 133f
 Kernresonanzspektroskopie 143f
 Kompetenznorm 126f
 Kosmetika 196ff, 235f
 LAL-Test 70, 76ff, 81ff, 85ff, 89ff, 93ff
 gel clot 89ff
 kinetisch-turbidimetrisch 87, 91
 kinetisch chromogen, KQCL-Test, 87, 91, 93ff
 LD₅₀ 31ff, 104ff, 156ff, 165f
 Lehrfreiheit 59ff, 123ff
 Leidenserfahrung 34
 Leuchtbakterientest 188
ligand-protein interaction 138
Limulus-Amoebocyte-Lysate-Assay, s. LAL-Test
 Linz, Tagungsbericht 231ff
 Literaturbericht 203ff
 Lymphknoten 15
 Lymphozyten 16f, 37
major histocompatibility complex (MHC) 148
 Makrophagen 14
 Marbrookkammer 16
 Marchig-Preis 112
 Medizinproduktegesetz (MPG) 82
 MEGAT 110
 MEIC 112
 Menschenwürde 126
 Methylnitrazoliumtest 199
 Milz 15
 Mitgeschöpfe 52f, 113
 Mitomycin C 17
molecular modeling 138ff
moral relevance 3
 Moral und Recht 204f
multiple binding method 138ff
 Mutagenese 145
 Myelomzelle 15
 Hetero- 17
 Neo-Cartesianismus 207
 Nervenzellen 129ff
Netherlands Centre Alternatives to Animal Use (NCA) 115
neuronal development 129ff
 Neurotoxikologie 231f
 Neurotransmitter 134
 Neutralrot 188ff
 Niereninsuffizienz 154f
Nuclear Overhauser Effect (NOE) 143
nuclear magnetic resonance spectroscopy 138ff
 Nutztiere 205f
 OECD 35f, 165, 168
 Onkologie 233f
 Organotropismus 180
 Oxytocin-Prüfung 44f
panning 17
 Parasiten 179ff
 Parenteralia 81ff
 Pasteurella 31ff
 haemolytica 31ff, 156ff
 multocida 31ff, 156ff
 Patch-Clamp-Technik 130
 Paul-Ehrlich-Institut (PEI) 38f, 49f
 Pentaglobin 26
 Pfeilschwanzkrebs s. LAL-Test
pitfalls 3
phage display techniques 13
 Pharmakokinetik 152ff
 Pharmakopöe 24, 28, 49, 76
 US (USP) 77
 PharmaSim 152ff
 Phototoxizität 165
 Plazentaschranke 130
 Polyethylenglykol (PEG) 15
 Polyglobin 26
 Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) 19
 Prävalidierung 100f
 Procter & Gamble Company 43
product release test 81ff
 Prostaglandin E₂ (PGE₂) 70ff
 Protein-Ligand-Komplex 138ff
 Pseudorezeptor 40ff, 142, 217ff
 Psomaglobin 26
 Purimmun 26



Pyrogene 70ff, 76ff, 81ff, 85ff, 89ff, 93ff, 231
 Pyrogen 87
 Quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehung (QSAR) 141ff, 160ff, 168f
rational drug design 138ff
 Recht und Ethik 237f
reduce, replace, refine 171f
 Refinement 238
regulatory acceptance 76, 95f
 Reproduktionstoxikologie 232f
 Retinolsäure 131
 Rezeptormodell 231
 Rindereuter 196ff, 236f
 RIVM, Bilthoven 49
 Sandoglobulin 26
 Schlüssel-Schloß-Prinzip 138ff
 Schrankentrias 117f
 Schweregrade 116f
 SCID-Maus 19
secondary screening 169
serendipity 138
 set 222
 SIAT 40ff, 160ff, 217ff, 231
 Screening 231
site directed mutagenesis 138
 Sittengesetz 118, 124
 SkinTM 35, 169
skin absorption 196ff
 irritation 196ff
 penetration 196ff
somatic cell fusion 13
 Spacerkonzept 150
 Speziesismus 3
 Steinbeis Technologietransfer 221
 Stiftung Forschung 3R 225
 Siftung set 222
substance libraries 138ff
Swiss Tissue Culture Society (STCS) 51
 Synapsen 133
 TER-Test 36
 Tesafilmabriß 197f
 Testentwicklung 99f
 Tetagam 26f
 Tetaglobin 26
 Tetanobulin 26
 Tetanus 24ff
 Antitoxin 24ff
 Immunglobulin 24ff
 Toxin 27
 Theologie 203f
 Tierschutz
 Beauftragter 62
 Bericht 37
 Gesetz 59ff, 123ff, 226ff
 Grundgesetz 237f
 Inkonsequenz 207
 Kommissionen 238
 und Lehrfreiheit 237
 Staatsziel 123ff
 Verordnung 226, 229
 Vollzug 53, 60
 Tierversuche
 Belastung 116f, 170f
 in der Lehre 45
 Tiertötung 209f, 212f
 Tiertransporte 208f

Tonsillen 15
Toxicology Modeling 163f
 Toxizitätstest 8
Transport Canada 35f
transcutaneous electrical resistance assay
 s. TER-Test
transition state inhibitor 143
 Trugschlüsse 9f
 Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) 70ff, 78, 231
 Überempfindlichkeitsreaktionen 13f
UN Packing Groups I-III 35f
US-DOT 35f
 Utrecht, Weltkongreß 239f
 Validierung 76ff, 96, 98ff
 Vegetarismus 210
 Venimmun 26
 Verfassungsrang 59ff
 Versuchstiere 170f
 transgene 170f
 Wildtiere 171
 Verwaltungsgericht Kassel 59ff, 125
 Virulenzprüfung 31, 156ff
 Vollblutmodell (human) 70ff
waste water samples 188ff
 Wechselwirkungskomplex 148f
 Wellco 26
 Weltkongreß Utrecht 239f
 Wirtsspezifität
 WHO 180
 Würde der Kreatur 212
 Yak 164, 169
 ZEBET 35f, 103, 115
 Zelldifferenzierung 129ff
 Zelllinien
 Ag-8 15
 BLC-6 129ff
 D11 188ff
 Daudi 183
 Jok-1 183
 Jurkat 179ff
 KU812 183
 Molt-4 183
 NT2-N 130ff
 P-19 130
 PC-12 130
 R-1 189
 Reh 183
 RTG-2 188ff
 RPMI-8226 15
 SHSY-5Y 130
 U-266, 15, 183
 U-937 15
 UC-729 15
 WIL-2 15
 Zytotoxizität (IC₅₀) 104ff, 231

Autorenregister authors index

Apel 227f
 Bechter 232f
 Berzofsky 93ff
 Brendel-Thimmel 85ff
 Cock Buning, de 3ff
 Cußler 234f
 Falcone 179ff
 Fischer 47ff
 Folkers 138ff
 Gebhardt 47ff
 Goetschel 237f
 Goll 202
 Gruber 1, 36ff, 49f, 53, 57, 117f
 Grune-Wolff 49f, 201f
 Günzel 104
 Haas 179ff
 Haase 24ff
 Halle 105ff
 Hansen 188ff
 Hartinger 108
 Hartmann 35
 Hartung 49f, 70ff, 98ff
 Heeger 3ff
 Hescheler 129ff
 Holzhütter 234
 Jackwerth 196ff
 Kabelitz 38f
 Keller 152ff
 Kietzmann 196ff
 Kohlhauf Albertin 52f
 Kohlpöth 188ff
 Lewald 188ff
 Liebsch 76ff
 Lindl 13ff
 Löblein 59ff, 123ff
 Lorenz 188ff
 Mainka 24ff
 Meisel 89ff
 Mertens 116f, 170f, 229f
 Miltenburger 188ff
 Peter 159
 Pfeiffer 81ff
 Pittermann 196ff
 Reinhardt 51, 231f
 Rieg 59ff, 123ff
 Ronneberger 234f
 Rusche 188ff
 Schäffner 38f
 Scharmann 159, 229
 Schimmel 31ff, 156ff
 Schlaak 179ff
 Schulz 188ff
 Spiegel 104
 Spielmann 35f, 98ff, 110, 171f, 177, 201f, 235ff
 Strübing 129ff
 Deutsch 34, 159, 203ff
 Tritthart 231, 233f
 Truong, van 31ff, 156ff
 Unruh 188ff
 Vedani 40ff, 160ff, 217ff
 Verhoog 3ff
 Wobus 129ff
 Zbinden 168f

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, nummeriert)
- Abbildungen (jeweils eine auf separater Seite, nummeriert)

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 Kokultur 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.