

Meinungen und Kommentare

Bemerkungen zur Arbeit von W. Halle und H. Spielmann in ALTEX 11, 1994, 148–154

Zur Qualität der Vorhersage der akuten Toxizität (LD50) aus der Zytotoxizität (IC50 $\bar{x}$) für eine Gruppe von 26 Neurotropika aufgrund der Daten des „Erweiterten Registers der Zytotoxizität“

Die Autoren gründen ihre Untersuchungen auf den Daten eines „Erweiterten Registers der Zytotoxizität“ (RC), in dem für 361 Stoffe zwei oder mehr IC50-Werte zu zytotoxischen (*in vitro*) Tests erfaßt sind und das ergänzt ist durch verfügbare LD50-Werte, die an Maus oder Ratte durch oral bzw. intravenöse Gaben bestimmt wurden.

Es wird der Anspruch erhoben, mittels der Methode der linearen Regression ein allgemeingültiges Verfahren zu haben, mit dem sich die LD50-Werte (mit guter Qualität) vorhersagen lassen. Die Regressionsgerade wird dabei im doppeltlogarithmischen Koordinatensystem angepaßt, nachdem zuvor die unterschiedlichen und in unterschiedlichen Anzahlen jeweils zu derselben Substanz vorliegenden IC50-Werte zu einem (Substanz-)Mittelwert IC50 $\bar{x}$ Biometrie verdichtet wurden.

Die vorliegende Arbeit bezieht sich besonders auf eine entsprechende Analyse für 26 Substanzen mit neurotroper Wirkung. Die Ergebnisse werden als Bestätigung der Allgemeingültigkeit des Zusammenhangs zwischen Toxizität *in vitro* und *in vivo* gewertet, und die Berechtigung der Vorhersage der LD50 auf der mittleren Stärke der Toxizität (IC50 $\bar{x}$) wird daraus abgeleitet.

Bei der Auseinandersetzung mit den vorgestellten Ergebnissen ist zunächst festzustellen, daß die von den Autoren verwendeten Begriffe wie „Qualität der Vorhersage“, „Trefferquote“, „allgemeingültige Standardregressionsgerade“ im Widerspruch stehen zu den für naturwissenschaftliche Verhältnisse in der Tat sehr kleinen Korrelationskoeffizienten (um 0.7) und zur großen Streuung in den verwendeten Daten.

Der quadrierte Korrelationskoeffizient ist ein Maß für die Reduktion der Varianz der LD50-Werte durch die

Anpassung einer Geraden (d.h. bei erneuter Berechnung unter Bezug auf die Gerade). Bei einer perfekten Anpassung (alle Wertepaare auf der Geraden) ist diese Reduktion 100 %; im vorliegenden Fall sind es also ungefähr 50 %. Es ist fraglos deutlich, daß (wie mehrfach betont) eine positive Korrelation vorliegt, jedoch müssen an ein Vorhersagemodell höhere Anforderungen gestellt werden; d.h. hier sind im allgemeinen erst Korrelationskoeffizienten über 0.9 zufriedenstellend.

Die Verteilung in Abb. 1 zeigt, daß je nach Ausgangspunkt auf der x-Achse der zu einem IC50 $\bar{x}$ -Wert für diesen Stoff zu ermittelnde LD50-Wert um bis zu 4 Größenordnungen, das heißt z.B. von 10⁻³ g/kg bis 10 g/kg schwanken kann. Eine derartige Ungenauigkeit übersteigt die bekannte inhärente Varianz der akuten Toxizitätsprüfung um 3 Größenordnungen. Bei der Beurteilung des Ansatzes muß weiterhin berücksichtigt werden, daß durch die Verdichtung zu Durchschnittswerten IC50 $\bar{x}$ ein erheblicher Teil der Variabilität bereits willkürlich eliminiert wurde. Da die Variabilität zwischen den zu einer Substanz gehörenden IC50-Werten verschiedener Tests in das Modell nicht eingeht, ist dieser Aspekt auch der Beurteilung entzogen.

Nach der Berechnung von Durchschnittswerten IC50 $\bar{x}$ verbergen sich hinter manchen Punkten nur 2 IC50-Werte, hinter anderen anscheinend bis zu 20. Daraus folgt, daß die Standardabweichungen der individuellen IC50 $\bar{x}$ -Bestimmungen sehr unterschiedlich sind (z.B. hat ein Durchschnittswert aus 16 Einzelwerten eine gegenüber den Einzelwerten um das Vierfache reduzierte Standardabweichung). Damit sind die statistischen Voraussetzungen für eine (ungewichtete) lineare Regression nicht mehr gegeben.

Geht man gedanklich noch einen Schritt weiter zurück, so stößt man darauf, daß die einzelnen IC50- und LD50-Werte ohnehin in unterschiedlichen Testaufbauten mit sehr unterschiedlicher Präzision ermittelt wurden; auch diesem Umstand müßte man in einer übergreifenden Auswertung der vorgestellten Art gerecht werden.

Wie wenig robust die Ergebnisse sind und wie anfällig gegenüber Veränderung der ohnehin willkürlichen Zusammensetzung der Daten, zeigt der Neurotropika-Datensatz. Auf Abb. 2 ist zu sehen, dass 2 Substanzen einen wesentlichen Einfluß auf die Lage der Geraden haben; es sind die Substanzen rechts oben mit der Nummer 316 und links unten mit der Nummer 137. Indem diese Punkte sowohl den Schwankungsbereich auf der vertikalen als auch auf der horizontalen Achse bestimmen, haben sie einen überdurchschnittlichen Einfluß auf die Lage der berechneten Geraden. Wäre die Gerade allgemeingültig, so müßte sie sich lediglich gut auch durch Verwendung von nur 24 der 26 Punkte reproduzieren lassen. Tatsächlich ergeben die entsprechenden Berechnungen ohne Nr. 316 und Nr. 137 jedoch eine völlig verschiedene Gerade mit einem Achsenabschnitt $a=0.135$ und einem Steigungsparameter $b=0.187$. Letzterer ist also nur halb so groß wie der vorher mit 26 Wertepaaren berechnete. Der zugehörige Korrelationskoeffizient ist dann nur $r=0.454$, was ca. 20 % durch die Gerade erklärter Varianz in den LD50-Werten entspricht. Die neuberechnete Gerade verläuft nicht innerhalb des sogenannten F_0 -Bereichs der „Standardregressionsgeraden“ (Abb. 3) und kann diese dementsprechend auch nicht bestätigen.

Der gewählte Ansatz ist offensichtlich nicht geeignet, die LD50 hinreichend zuverlässig zu prognostizieren. Dies ist auch nicht verwunderlich; denn es gibt keine biologisch plausibel erscheinende Erklärung für die Annahme, daß ein linearer Zusammenhang zwischen den untersuchten Größen vorliegt.

Dr. P. Günzel (Experimentelle Toxikologie)
Dr. B. Spiegel (Biometrie)
Schering AG
D-13342 Berlin

Antwort auf den Kommentar von P. Günzel und B. Spiegel

Einleitende Bemerkungen

Die Autoren der ALTEX-Arbeit sind den Verfassern des Kommentars dankbar, daß sie sich der Mühe unterzogen haben, diese Arbeit kritisch zu prüfen. Das ist deshalb besonders verdienstvoll, weil ein Autor des Kommentars (P. Günzel) als verantwortlicher Ansprechpartner einer Studie fungierte, die im Auftrag des BMFT vom 16.3. 1992 von der „Stiftung zur Förderung der Erfassung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zur Einschränkung von Tierversuchen“ zu erstellen war.

In meiner Zuarbeit zu dieser Studie findet sich der Hinweis, daß alle Bemühungen, auf der Grundlage des von uns entwickelten Programms mit der pharmazeutischen Industrie zusammenzuarbeiten, bisher erfolglos waren. Im Interesse der nationalen und internationalen Vereinigungen der Tierversuchsgegner und der vom BMFT geförderten Projekte zur Vorhersage der *in vivo* Toxizität unter der Aktivität „Ersatzmethoden zum Tierversuch“ ist zu hoffen, daß sich dieser Zustand ändern wird. Wir glauben, daß mit dem Kommentar zu unserer ALTEX-Arbeit und unserer ausführlichen Stellungnahme ein entscheidender Schritt in dieser Richtung werden kann.

Spezieller Teil

Zu den allgemeinen Ausführungen der Verfasser ist zu bemerken, daß wir an keiner Stelle der Arbeit die Aussage treffen, die LD50-Werte ließen sich mit guter Qualität vorhersagen. Wir definieren den Begriff Qualität durch die Formulierung, daß für einen bestimmten Prozentsatz der Fälle „aufgrund der Zytotoxizität die LD50 mit einer für praktische Belange ausreichenden Genauigkeit vorhergesagt“ werden kann. Das ist unsere Definition der Qualität, die sich mit der „Trefferquote“ quantifizieren läßt und so einen direkten Vergleich mit Literaturdaten ermöglicht. Die „Trefferquote“ ist also kein Gütesiegel, sie weist lediglich den prozentualen Anteil der Wertepaare aus, die in dem durch den Faktor $F_G \leq \log 5$ definierten LD50-Dosisbereich (F_G -Bereich) liegen.

Zur Qualität der Vorhersage sei noch folgender Hinweis gestattet, der vielleicht dazu beiträgt, ein eventuelles Mißverständnis zu beheben: Bei dem Alternativverfahren Vorhersage der LD50 geht es nicht darum, die LD50 so präzise vorherzusagen, daß Tierversuche vollständig ersetzt werden können. Auf diesen Grundsatz wird in vielen Schriften zur Thematik hingewiesen.

Zur Allgemeingültigkeit der beiden Ausgleichsgeraden, als Standardregressionsgeraden definiert, läßt sich folgendes bemerken (Literatur in der ALTEX-Arbeit zitiert):

- Es besteht gute Reproduzierbarkeit mit annähernd gleichbleibenden Werten der Parameter der linearen Regression, sowohl *allein* bei Ergänzung der IC50-Einzelwerte des RC von 1988 von 580 auf 1046 Einzelwerte als auch nach Erweiterung des RC um weitere 230 Stoffe mit 866 IC50-Einzelwerten.
- Ein gleichbleibender annähernd paralleler Verlauf der beiden Standardregressionsgeraden für LD50 p.o. und LD50 i.a. ergibt sich auch nach Ergänzung und Erweiterung des RC. Korrelationskoeffizienten mit Werten um 0,7 sind nicht die Ausnahme, sondern im allgemeinen die Regel, wie einschlägigen internationalen und nationalen Studien und Veröffentlichungen zur Thematik zu entnehmen ist. Aus Angaben von Clothier und Balls (1990) errechnet sich für 7 bis 59 Wertepaare IC50-LD50 p.o. Ratte aus 9 aufgelisteten r-Werten ein $r_x = 0,693 \pm 0,205$. Auch Gülden et al. (1994), Universität Kiel, BMFT-Projekt BEO 0319312 B, publizierten einen r-Wert um 0,73. Für beide Zahlenwerte ergibt sich ein Bestimmtheitsmaß r^2 von 0,48 bzw. 0,53, wie für unsere Ergebnisse auch.

In den meisten Fällen handelt es sich um Untersuchungen zur Auffindung und Entwicklung von Alternativen zur Vorhersage der akuten Toxizität, die im Rahmen internationaler und/oder nationaler Programme oft mit erheblichem Aufwand an Fördermitteln unterstützt werden. Folgt man den Verfassern des Kommentars, so dürften die Arbeiten mit den „für naturwissenschaftliche Verhältnisse in der Tat sehr

kleinen Korrelationskoeffizienten (um 0,7)“ nicht fortgeführt werden, denn wie die Verfasser betonen „müssen an ein Vorhersagemodell höhere Anforderungen gestellt werden: d.h. hier sind im allgemeinen erst Korrelationskoeffizienten über 0,9 zufriedenstellend“. Natürlich könnte das ein Ziel weiterer Untersuchungen sein. Wir können jedoch nachweisen, daß sich das von uns entwickelte Verfahren auch mit r-Werten um 0,673 bzw 0,768 praxisrelevant einsetzen läßt und daß der r-Wert nicht als die allein ausschlaggebende Größe betrachtet werden kann.

Dem r-Wert muß nicht unbedingt eine zentrale Bedeutung beigemessen werden. In einer Arbeit von Henschler et al. (1992), 1994 mit dem Tierschutz-Forschungspreis des BMG ausgezeichnet, wird auf der Grundlage der Arbeiten mit Zellkulturen auf „an excellent correlation between *in vivo* neurotoxicity and the inhibition of growth ... *in vitro*“ hingewiesen, obwohl keine Korrelation berechnet werden konnte. Für einen sinnvollen und praktikablen Einsatz einer Alternativmethode zur Vorhersage einer Toxizität *in vivo* muß also nicht in jedem Falle ein r-Wert über 0,9 nachweisbar sein.

Unser Vorhersage-Verfahren muß aus erkenntnistheoretischer Sicht in die Kategorie der Phänomenologie-Arbeiten eingeordnet werden. Das bedeutet, daß erst einmal Fakten und Daten zusammengefaßt werden, ohne daß die Möglichkeit besteht, diese hinreichend und umfassend interpretieren zu können. Dazu gehören eben auch gleichgerichtete Wirkungen *in vitro* und *in vivo* von systemisch wirkenden Substanzen (Neurotropika) an nichtsystemischen *in vitro* Systemen und r-Werte um 0,7. Ansätze für eine zufriedenstellende Interpretation finden sich erstmals mit der inzwischen als Theorie anerkannten These von Ekwall (1983) zur basalen Zytotoxizität *in vitro* und *in vivo*.

Der Hinweis der Verfasser, daß eine zu ermittelnde LD50 um bis zu vier Größenordnungen schwanken kann, beruht offenbar auf einer mißverstandenen Versuchsdurchführung für einen praktischen Gebrauch der Standardgerade vor Durchführung entsprechender Tierversuche. Aus den Werten unserer

Arbeit zur Vorhersage der LD50 von MPP⁺ läßt sich eindeutig die Anwendung des Vorhersageverfahrens ableiten.

In allen unseren Arbeiten wird darauf hingewiesen, daß für eine praktikable Anwendung des Verfahrens die Tatsache spricht, dass rund 75 % der Wertepaare innerhalb eines definierten Dosisbereiches um die Standardgeraden liegen, der mit dem von uns eingeführten Faktor $F_G \cdot \log 5$ definiert ist. Mag dieser Bereich auch als weitgespannt bemessen eingestuft werden, erlaubt er erstmalig einen quantitativen Vergleich unterschiedlicher Literaturwerte.

Wie eigene Versuche mit der Zelllinie BKEz-7 zur Testung codierter Stoffe für eine Prädiktion der LD50 ergeben haben, kann dieser F_G -Bereich mit einer für praktische Belange ausreichenden Genauigkeit akzeptiert werden.

Entsprechend der Bedeutung der Argumente zum Korrelationskoeffizienten soll noch auf die Beziehung zwischen dem r -Wert und dem Faktor $F_G \leq \log 5$ eingegangen werden. Wir haben natürlich diese Beziehung detailliert analysiert und quantifiziert. Wie gering der Zusammenhang zwischen dem r -Wert und dem prozentualen Anteil der Wertepaare im F_G -Bereich ist, belegen Berechnungen vorgegebener Datenpaare, wonach beispielsweise bei r -Werten um 0,67 und 0,80 etwa gleichviele Wertepaare im F_G -Bereich liegen (ca. 75 %). Auch mit einem $r = 0,59$ können noch 85 % und mit einem $r = 0,42$ können 71 % der Wertepaare in diesem F_G -Bereich lokalisiert sein mit vergleichbaren Werten der Regressionskoeffizienten von $b = 0,46$ bzw. $b = 0,38$, wenn man praktische Belange berücksichtigt. Es handelt sich um Ergebnisse zur Untersuchung der Allgemeingültigkeit der Vorhersage der LD50, die bereits 1987 publiziert wurden (Halle et al., 1987).

Da mit Korrelationskoeffizienten allein keine LD50-Vorhersage möglich ist, mögen sie sich auch durch einen noch so hohen Wert auszeichnen, und auf Grund der dargestellten Ergebnisse dürfte dem prozentualen Anteil der Wertepaare im F_G -Bereich – als „Trefferquote“ definiert – demnach eine größere Bedeutung für eine praktikable Vorhersage zukommen als einem r -

Wert über 0,9. Damit dürfte klargelegt sein, daß, anders als von den Verfassern in Absatz 4 formuliert wird, die „Trefferquote“ kaum etwas mit dem Korrelationskoeffizienten zu tun hat.

Als Prüfgröße der „Streubreite“ der IC50-Einzelwerte einer Substanz führten wir bereits im RC von 1988 den Faktor F_S als Quadratwurzel aus dem Quotienten der Spannweite IC50max/IC50min ein.

Die Verteilung der F_S -Werte in den einzelnen, im RC erstellten Zytotoxizitätsklassen wurde untersucht. Ferner wurde die Beziehung zwischen F_S und den außerhalb des F_G -Dosisbereiches liegenden Wertepaaren analysiert. Es existiert kein Zusammenhang zwischen hohen F_S -Werten und den vom F_G -Bereich abweichenden Wertepaaren. Weder die Erhöhung der Zahl der IC50-Einzelwerte noch die dadurch veränderten F_S -Werte beeinflussen das in der ALTEX-Arbeit kurz zusammengefaßte Ergebnis aus dem RC.

Die grundsätzliche Feststellung, daß die IC50x als repräsentative Größe für die Berechnungen verwendet werden kann, belegen folgende Ergebnisse:

- Im RC von 1988 mit 131 Stoffen und 580 IC50-Einzelwerten ändern sich die Parameter der linearen Regression nur unwesentlich bei Erhöhung auf 1046 Einzelwerte für diese 131 Stoffe, bezogen auf 101 bzw. 107 Wertepaare: $r = 0,644$ und $0,667$; $a = 0,598$ und $0,637$; $b = 0,471$ und $0,471$; $F_G = 73,5$ % und $73,5$ %.
- Die Werte der Parameter der linearen Regression für 230 neue Stoffe mit 866 IC50-Einzelwerten (erste Erweiterung des RC) unterscheiden sich wiederum nur geringfügig von den obengenannten Werten.

Auf der Grundlage dieser guten Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bei einer in diesem Falle tatsächlich „willkürlichen Zusammensetzung der Daten“ durch die Sammlung von Daten nichtselektierter Stoffe nach definierten Kriterien kann die IC50x in einem Zellzuchtlabor mit zwei zytotoxischen Endpunkten bestimmt und der LD50-Dosisbereich mit Hilfe der Parameter der Standardregressionsgeraden vorhergesagt werden.

Vor der Einführung der Größe IC50x im RC von 1988 prüften wir bis dahin eine größere Zahl von Literaturdaten

einzelnen zur Beziehung IC50 – LD50 (d.h. ein IC50-Wert pro Substanz), mit einem Vergleich der Lage der Ausgleichsgeraden im doppellogarithmischen Koordinatensystem. Einen Teil der Ergebnisse publizierten wir 1987. Diese Ergebnisse führten zu dem Schluß, daß die Bildung einer IC50x berechtigt ist und einen aussagekräftigen Vergleich von Zytotoxizitätsdaten untereinander und mit der *in vivo* Toxizität ermöglichen würde.

Weitere Beweise für die Beurteilung einer IC50x als eine allgemeingültige und repräsentative numerische Größe einer Zytotoxizitätsstärke von Xenobiotika *in vitro* für unterschiedliche Berechnungen liefern z.B. zwei neue Vergleiche unserer RC-Daten IC50x mit Literaturdaten:

Von Shrivastava et al. (1992) wird für 48 Stoffe die Beziehung zwischen CT50 (Hepatozyten) und LD50 p.o. Ratte/Maus mit den linearen Regressionsparametern $r = 0,80$; $a = 0,28$ und $b = 0,60$ sowie mit einem von uns berechneten $F_G = 83$ % definiert. Für die gleichen Stoffe ergeben sich mit IC50x-Werten aus dem RC vergleichbare Werte mit $r = 0,79$; $a = 0,26$; $b = 0,62$; $F_G = 79$ %.

Gülden et al. (1994) publizierten von 30 Stoffen die Werte für ED50 - LD50 i.p. Ratte/Maus. Die ED50-Werte sind korrigierte EC50-Werte, die unter Einbeziehung des Oktanol/Wasserverteilungskoeffizienten und anderer Parameter zur Korrektur der EC50 nach ED50 führten. Damit sollte die Umwandlung einer effektiven Konzentration *in vitro* (EC50 = IC50) zu einer effektiven Dosis *in vivo* (ED50) erreicht werden. Wir errechneten für diese Daten mit der ED50 die Parameter $r = 0,804$; $a = 0,075$; $b = 0,666$; $F_G = 73$ %. Wenn an Stelle der ED50-Werte die IC50x-Werte aus dem RC gesetzt werden, ergeben sich direkt vergleichbare Werte mit $r = 0,796$; $a = -0,121$; $b = 0,676$; $F_G = 80$ %.

Die für diese Berechnungen verwendeten CT50- und ED50-Werte aus den beiden Arbeiten sind nicht im Datenpool des RC enthalten.

Diese Ergebnisse zum Faktor F_S und zur IC50x negieren bedeutet, alle Bemühungen um die Entwicklung effektiver Alternativverfahren zu negieren.

Tiefenprüfungen ausgewählter Datenkomplexe unter Einbeziehung wei-

terer mathematischer Modelle sind vorgesehen. Diese Aufgabe konnte natürlich nicht im Rahmen des BMFT-Projektes bearbeitet werden. Mit dem BMFT-Projekt und dem Aufbau einer Datenbank sollten erst einmal die Grundlagen für solche Untersuchungen geschaffen werden.

Unabhängig von dieser Zielstellung hätte das Verfahren – und das soll an dieser Stelle noch einmal hervorgehoben werden – schon seit mehreren Jahren praktisch genutzt werden können.

Die Anmerkung der Verfasser über die willkürliche Zusammensetzung der Daten kann mangels Definition nicht nachvollzogen werden.

Die Streichung der Neurotropika-Wertepaare Nr. 137 und Nr. 316 durch die Verfasser des Kommentars wird von ihnen als Beweis dafür angeführt, wie wenig robust die Ergebnisse des Neurotropika-Datensatzes sind und wie anfällig gegenüber Veränderung der Zusammensetzung der Daten. Dazu ist zunächst festzustellen, daß es bei der Auswertung toxikologischer Daten nicht so sehr um die Robustheit der Ergebnisse, sondern vielmehr um die Robustheit der eingesetzten biostatistischen Tests und Prozeduren geht, wie von Hothorn (1994) dargestellt wird. Es dürfte keine plausible Erklärung dafür geben, beispielsweise die beiden Wertepaare Nr. 137 und Nr. 316 aus den Berechnungen auszuschließen. Das Datenpaar Nr. 316 zum Beispiel kann nach biostatistischer Prüfung nicht als Ausreißer-Wert eingestuft werden. Streichungen von Daten zum „Schönen“ nach oben oder unten von Regressionsparametern bringen wenig und können aus folgenden Gründen nicht akzeptiert werden:

- Nach Hinzufügung neuer Neurotropika-Wertepaare $IC_{50\bar{x}} - LD_{50}$ p.o. zu den 26 Datenpaaren der Tab. 2 der ALTEX-Arbeit und anschließender Streichung der Wertepaare RC-Nr. 137 und 316 lassen sich die aus der ersten Streichung resultierenden Parameter mit $a = 0,135$; $b = 0,187$ und $r = 0,454$ nicht reproduzieren, und die neue Ausgleichsgerade liegt dann auch gut im F_G -Bereich der Abb. 3. Die Streichung muß also als willkürlich definiert werden. Sollte diese Art willkürlicher Änderungen von Ergebnissen Schule machen,

würden vergleichende Untersuchungen mit Modellen mit sich ändernden Parameterwerten nach Ergänzung und/oder Erweiterung des Datenpools, wie das bei dem RC praktiziert wird, unmöglich gemacht.

- Streichungen von Wertepaaren mindern den Informationsgehalt von Ergebnissen und die Möglichkeiten von vergleichenden Analysen. Nach solchen Streichungen wäre ein Vergleich von Ergebnissen untereinander oder mit anderen Literaturdaten kaum mehr möglich und sinnvoll.

In der ALTEX-Arbeit haben wir ferner darauf hingewiesen, daß es wohl kaum gerechtfertigt sein dürfte, von nur 26 Neurotropika verallgemeinernde Schlüsse auf das Verhalten der Gesamtheit der Vertreter dieser Substanzklasse in bezug auf die Möglichkeit einer Vorhersage der LD_{50} aus der IC_{50} zu ziehen. Diesen Hinweis haben die Verfasser ev. übersehen. Im übrigen haben wir an keiner Stelle dieser Arbeit formuliert, daß es sich bei der Neurotropika-Ausgleichsgeraden um eine allgemeingültige Gerade handelt, wie das von den Verfassern behauptet wird.

Unbestritten können andere Modelle als das lineare Regressionsmodell zur Charakterisierung eines Zusammenhangs zwischen der Zytotoxizität und der akuten Toxizität herangezogen werden. Ob mit ihnen im Vergleich zu unserem Vorhersagemodell eine Verbesserung der Vorhersage einer akuten Toxizität zu erreichen ist, muß jedoch noch untersucht werden.

Schlußfolgerungen

Den von den Verfassern des Kommentars vorgebrachten Argumenten können wir nur in Fällen ihrer allgemeinen Aussagen folgen. Die Argumente belegen die erheblichen Differenzen und Mißverständnisse zwischen theoretischen Kategorien von Alternativmethoden und ihrer praktischen Anwendung und Handhabbarkeit.

Einfacher und signifikanter als theoretische Erörterungen über den Vorteil und Nachteil oder zur Definition und Auslegung determinierender Größen des Vorhersageverfahrens wäre eine praktische Nutzung des von uns entwickelten Verfahrens mit neuen Substanzen, für die die akute Toxizität im

Tierversuch entsprechend behördlicher Vorgaben bestimmt werden muß. Für ein solches Prozedere konnte jedoch bisher kein pharmazeutisches Unternehmen gewonnen werden. Ein Vergleich der auf diese Weise gewonnenen Ergebnisse könnte eine gesicherte Grundlage für weitere Diskussionen und Verbesserungen des Verfahrens liefern.

Das RC von 1988 kann Interessenten jederzeit zur Verfügung gestellt werden.

Literatur

- Clothier, R. H. und Balls, M. (1990). Validation of alternative toxicity tests: Principles, practices and cases. *Toxicol. in Vitro* 4, 692–693.
- Ekwall, B. (1993). Screening of toxic compounds in mammalian cell cultures. *Ann. New York Acad. Sci.* 407, 64–77.
- Gülden, M., Seibert, H. und Voss, J.-U. (1994). Inclusion of physicochemical data in quantitative comparisons of in vitro and in vivo toxic potencies. *ATLA* 22, 185–192.
- Halle, W., Göres, E. und Baeger, I. (1987). Besitzt die Vorhersage der LD_{50} mit Hilfe der Zellkultur Allgemeingültigkeit? *Pharmazie* 42, 848–850.
- Henschler, D., Schmuck, G., van Aerssen, M. und Schiffmann, D. (1992). The inhibitory effect of neuropathic organophosphate esters of neurite outgrowth in cell cultures: A basis for screening for delayed neurotoxicity. *Toxic. in Vitro* 6, 327–335.
- Hothorn, L. (1994). Biometrie. In H. Marquardt und S. G. Schäfer (Hrsg.): *Lehrbuch der Toxikologie* (15–31). Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich: BI Wissenschaftsverlag.
- Shrivastava, R., Delomenie, C., Chevalier, A., John, G., Ekwall, B., Walum, E. und Massingham, R. (1992). Comparison of in vivo acute lethal potency and in vitro cytotoxicity of 48 chemicals. *Cell Biol. and Toxicol.* 8, 157–170.

Dr. W. Halle
Forschungsinstitut für Molekulare
Pharmakologie
im Forschungsverbund Berlin e. V.
Alfred-Kowalke-Str. 4
D-10305 Berlin

Bemerkungen zum Beitrag „Zur ethischen Abwägung von Tierversuchen“ in ALTEX 11/4, 1994, 191–198

Bei den immer zahlreicher werdenden Veröffentlichungen – so z.B. auch der im Titel erwähnte Artikel von Scharmann und Teutsch – über die ethische Berechtigung und wissenschaftliche Vertretbarkeit von Tierversuchen für humanmedizinische Erkenntnisse fallen dem Leser und Beobachter einige Umstände auf, die ich einmal in aller Deutlichkeit ansprechen möchte:

a Zu den Problemfragen der Tierversuchsforschung in der Medizin kommen immer direkt oder indirekt nur Biologen, Veterinäre, Gentechniker, Biochemiker, Zoologen, Mikrobiologen und andere Fachdisziplinen zu Wort, und ihre jeweilige Meinung wird als unumstößliche Wissenschaftswahrheit vorausgesetzt bzw. der Beurteilung zugrunde gelegt. Die Qualität und Effizienz einer wissenschaftlichen Erkenntnis- und Forschungsmethode kann immer nur durch objektive Ergebnis-Analyse am Bezugsobjekt bewertet werden, in diesem Falle also am kranken Menschen.

Dafür dürfte wohl der unabhängige, am Krankenbett, in Klinik und Operationssaal erfahrene Mediziner zuständig sein, ohne dabei das Fachwissen anderer Disziplinen als Adjuvans für Diagnose und Therapie beim Krankheitsverlauf in Frage zu stellen. Aus diesem Grunde empfehle ich im Interesse einer ausgewogenen Darstellung auch einige der weit über tausend kompetenten Meinungen der Fachleute aus dem Buch „1000 Ärzte gegen Tierversuche“ (CIVIS-Verlag Schweiz) mit anzuführen.

b Bei der vergleichenden Ergebnisbeurteilung pharmakologischer Effekte der chemischen Fremdstoffen zwischen Tier und Mensch wird immer nur von der pharmakodynamischen Wirkung gesprochen. Es ist hinlänglich bekannt, daß für den therapeutischen Einsatz einer Fremdstoff im menschlichen Organismus neben der Verträglichkeit ihre heilende Fähigkeit beim Kranken von zielgerichteter Bedeutung ist, also ihre Wirksamkeit. Hierüber kann jedoch der Tierversuch noch weniger eine verwertbare Aussage machen als unter anderen Aspekten.

Wird dieser Gesichtspunkt deshalb immer ignoriert!?

c Nach welchen Kriterien sollen das Leid, der Schmerz und der Tod des Tieres mit dem Vorteil, Nutzen und Gewinn des Menschen „ethisch abgewogen“ werden? Wie soll darüber hinaus ein unbekanntes, mit dem Tierexperiment erwartetes Versuchsergebnis schon vor dessen Kenntnis zur „ethischen Abwägung“ herangezogen werden können? Beide immer wieder behaupteten Vorgaben sind sachlich unlogisch und wissenschaftlich unhaltbar.

d Bei keiner der Erörterungen und Meinungsäußerungen zur Tierversuchsideologie wird hinterfragt, ob die naturwissenschaftliche Kausalanalyse überhaupt, und wenn ja, in welcher Dimension in der Lage ist, die Funktionalismen eines lebenden Organismus im Hinblick auf die eigentlichen Ursachen ihrer als Krankheit erscheinenden Dysfunktion zu erforschen und zu analysieren. Außerdem wird nicht berücksichtigt, ob die Therapie mit einer chemischen Fremdstoff überhaupt die pathologischen funktionalen und strukturellen Veränderungen des biologischen Systems im Sinne einer kausalen Heilung beeinflussen kann, was nur den unbeeinträchtigten Regenerationsvorgängen möglich ist. Auch diese Vorstellungen werden unkritisch und stillschweigend bei den „Abwägungen“ vorausgesetzt.

e Nirgends wird die Ergebnis-Analyse dieser Forschungsmethode in Bezug auf den allgemeinen Gesundheitsstandard bewertet oder gar in die notwendige Ergebniskontrolle mit einbezogen, obwohl gerade den Krankheitsstatistiken eine unwiderlegbare Aussagefähigkeit über die Effizienz der Erkenntnismethode zukommt.

f Unabhängig von der Frage, ob die Tierexperimentforschung medizinische „Vorteile“ für den Menschen bringt oder nicht, gibt es bei einer tatsächlichen „ethischen Abwägung“ aus der Sicht der Mitgeschöpflichkeit nur eine konsequente Ablehnung. Hier kann der erstmals in dieser Eindeutigkeit bekanntgewordenen Stellungnahme von G.Teutsch zugestimmt werden. Entsprechend der „Absichten und Ziele der ALTEX“ und im Sinne einer ausgewogenen fachbezogenen Situationsbeurteilung, darf ich Ihnen die Stellungnahme der Vereinigung „Ärzte gegen Tierversuche“ zukommen lassen, die die kompetente Auffassung der über 28.000 in den interessensgleichen Vereinigungen der westlichen Länder eingetragenen Ärzten, Biologen, Veterinären und Ethikern wiedergibt.

Nach meinem Informationsstand erscheint es angezeigt, auch diese Stellungnahmen zur Tierversuchsproblematik einzurücken. Es würde der Eindruck einer Einseitigkeit der Berichterstattung vermieden, bzw. daß es an der sachlich erforderlichen selbstkritischen Betrachtung der Beurteilungsgrundlagen fehlen würde.

Nicht nur auf Grund der angeführten Überlegungen sind durch Tierversuche keine oder keine ausreichend verwertbare Erkenntnisse für die Humanmedizin zu erhalten, sondern auch die Vertreter der Biomedizin, der Gentechnologie und der Menschen-Embryonenforschung rechtfertigen die Notwendigkeit ihrer Form der Forschungstätigkeit mit der fehlenden Verwertbarkeit und Aussage der Tierexperimentergebnisse. Deshalb sollte ferner die Namensgebung „Alternativ-Methoden“ überlegt werden. Die „Alternativ-Forschung“ stellt eben keine „Alternative“ zu Tierversuchen dar, denn sie ist unvergleichbar aussagefähiger für alle anstehenden Fragen in der Medizin, insbesondere wenn menschliches Biomaterial verwendet wird.

In diesem Zusammenhang sollte auch der Begriff „Ersatzmethoden“ überprüft werden, denn in zahlreichen Veröffentlichungen und Stellungnahmen haben verschiedene „Alternativ-Forscher“ eindeutig verlauten lassen, daß sie die „Alternativ-Methoden“ nicht als Ersatz der Tierexperimente betrachten, sondern als deren „Ergänzung“. Mit beiden Begriffen wird also den Tierversuchen eine wissenschaftliche und ergebnisbezogene Berechtigung zuerkannt, die ihnen nicht zukommt.

Sicher wird unsere Stellungnahme zu einer regen Diskussion über diese Frage veranlassen, was nur im Interesse der Sache sein kann.

Dr. med. Werner Hartinger
1. Vorsitzender der Vereinigung
„Ärzte gegen Tierversuche“ e.V.
Chirurg-Unfallchirurgie
D-Waldshut-Tiengen

Sehr geehrter Herr Dr. Hartinger,

die ALTEX-Redaktion bedankt sich für Ihre Zuschrift. Wegen der grundsätzlichen Bedeutung einiger von Ihnen aufgeworfener Fragen möchten wir Ihre Bemerkungen jedoch ergänzen und kommentieren.

Zu a. Zu den Berufsgruppen, deren Meinung bei Problemfragen in der tierexperimentellen Forschung gehört werden muß, gehören selbstverständlich auch die Ärzte, die am Krankenbett und im OP ihren Dienst tun. Mitglieder von Tierschutzkommissionen haben nun aber festgestellt, daß gerade von solchen Ärzten, zumindest soweit sie an Universitätskliniken arbeiten, die meisten Tierversuchsanträge gestellt werden. Sie heben mit Ihrem Wunsch nach ausgewogener Darstellung darauf ab, auch Meinungen von Ärztinnen und Ärzten einzubeziehen, die grundsätzlich eine ganz andere Medizin fordern. Diese Meinungen sind zu respektieren, sie helfen uns allerdings bei der Diskussion der Tierversuchproblematik nur bedingt weiter. Unsere Gesellschaft duldet (leider) Tierversuche immer noch für sehr viele Zwecke. Die Entwicklung von Arzneimitteln stellt dabei nur einen Teilbereich dar. Auch besteht keine Pflicht, Arzneimittel, die mit tierexperimentellen Methoden entwickelt worden sind, zu verschreiben. Die Ärzte, von denen Sie sprechen, haben es in der Hand, andere Therapieformen zu wählen. Wenn Sie den Kreis dieser Ärzte vergrößern wollen, müssen Sie Ihre Kolleginnen und Kollegen von Ihren Ideen überzeugen. Wir von der ALTEX-Redaktion sind nicht der Meinung, daß Arzneimittel, die auf der Grundlage naturwissenschaftlicher Erkenntnisse entwickelt worden sind, den Menschen grundsätzlich schaden müssen. Wir wollen jedoch erreichen, daß die Entwicklung mit weniger Tierversuchen und mit geringerer Belastung für die Versuchstiere betrieben wird.

Zu b. Die heilende Wirkung einer Substanz ist selbstverständlich neben der Verträglichkeit von ausschlaggebender Bedeutung, deshalb werden ja auch klinische Testreihen an Patienten und Freiwilligen durchgeführt, ehe ein Medikament in den Verkehr gebracht werden darf. Dieser Aspekt wird keinesfalls ignoriert, wie Sie schreiben.

Zu c. In verschiedensten Veröffentlichungen wurde in den letzten Jahren der Versuch unternommen, Kriterien für eine Güterabwägung im Rahmen der Genehmigungsverfahren zu Tierversuchen zu entwickeln. Sicher war dabei kein Patentrezept zu finden, wir müssen wohl mit teilweise recht unbefriedigenden Ergebnissen zurechtkommen. Gerade dies ist aber auch eine wichtige Motivation, die Belastung von Tieren zu reduzieren und Tierversuche ganz allgemein einzuschränken, um das Leid, das bleibt, wenigstens gering zu halten. In diesem Zusammenhang finden wir, daß Arbeiten, die eingehend die Belastung der Tiere in die Güterabwägung mit einem möglichen Nutzen für die Menschen einbeziehen, sehr hilfreich sein können. Nur so gelingt es uns, die schwersten Belastungsgrade herauszufiltern, nur so erfahren wir, was wir explizit nicht mehr wollen.

Zu d. Für eine ganze Reihe von Störungen des menschlichen Organismus trifft Ihre Darstellung sicher zu. Aber eben nicht für alle. Und Tierversuche werden, wie oben erwähnt, auch noch zu ganz anderen Zwecken unternommen, als zur Erforschung von Kausalanalysen von Krankheiten. Sicher wird nur derjenige wieder „gesund“, der seine Selbstheilungskräfte voll entwickeln kann. Aber er muß eine Chance dazu bekommen, und diese Chance eröffnen ihm vielfach Medikamente. Gerade an dieser Stelle möchten wir aber zum Ausdruck bringen, daß wir Ihrer Interpretation von „ganzheitlicher“ Medizin unseren Respekt entgegenbringen, auch wenn uns diese ganz spezielle Auffassung nicht bei der Lösung unserer Probleme helfen kann.

Zu e. Wir sind mit Ihnen der Meinung, daß eine vernünftig betriebene Epidemiologie dem Gesundheitswesen von großem Nutzen wäre. Dies wird auch von allen mit der Frage befaßten Personen betont. Es könnten tatsächlich viele Tierversuche überflüssig gemacht werden. Es wäre Aufgabe der Ärzteschaft, die Epidemiologie besser einzufordern und zu pflegen.

Zu f. Sie haben recht: Unabhängig davon, ob Tierversuche nützlich sind oder nicht, lassen sie sich mit einer konsequent zu Ende gedachten Mitgeschöpflichkeit nicht vereinbaren. Bisher hat sich unsere Gesellschaft geweigert,

mehrheitsfähig diesen Gedanken, der ja auch einen totalen Vegetarismus bedeuten würde, als Grundlage ihres Handelns zu akzeptieren. Da wir nicht Mitgeschöpflichkeit von oben erzwingen können und dürfen, bleibt eben nur der Weg, den ALTEX zu gehen versucht, nämlich die Schuld zu verkleinern, die wir durch unseren Anthropozentrismus auf uns laden.

Sie geben den Rat, den Begriff der „Alternativ-Methoden“ zu überdenken. Dies muß sicher geschehen, obwohl wir mit semantischen Exkursionen nicht viel Konkretes erreichen werden. Wir haben ja sehr oft die Situation, daß eine „Alternativ-Methode“ am bestehenden Tierversuch orientiert ist und in Validierungsstudien nur anerkannt wird, wenn sie Ergebnisse aus Tierversuchen bestätigt. Alternative Forschungsansätze werden oft auch deshalb nicht gefördert, weil sie zwar wichtige Ergebnisse erbringen können, aber nicht explizit bestehende Tierversuche ersetzen. Diese Diskussion ist seit einiger Zeit im Gange und führt hoffentlich zu einem Ergebnis, das den Tierversuch nicht mehr als Maßstab der Dinge im Mittelpunkt beläßt. Dies zu ändern ist sicher unser gemeinsames Ziel, auch wenn wir nicht alle Ihre Gedanken über die medizinische Nutzlosigkeit von Tierversuchen nachvollziehen können.

Die ALTEX-Redaktion

Dem Wunsch von Herrn Dr. Hartinger, die Stellungnahme der Vereinigung „Ärzte gegen Tierversuche“ im ALTEX abdrucken, können wir leider aus Platzgründen nicht Folge leisten. Wir bitten um Verständnis. Die Stellungnahme (Stand August 1993) kann von der Geschäftsstelle dieser Vereinigung angefordert werden: Nußzell 50, D-60433 Frankfurt, Tel. +49-69-519411, Fax +49-69-519507.

MEGAT-Nachrichten

MEGAT vereinbart freundschaftliche Beziehungen mit der JSAAE

Am 28./29.11.1994 fand in Tokio die 8. Jahresversammlung der Japanese Society for Alternatives to Animal Experiments (JSAAE) statt. MEGAT war durch ihren Präsidenten H. Spielmann vertreten, der den Hauptvortrag mit dem Thema „The present validation program of alternative test methods in Europe: attitude of health authorities, the German experience“ hielt. Das Echo zu diesem Vortrag war äußerst positiv, der Präsident der japanischen Gesellschaft, Professor emeritus Sugahara, vertrat sogar die Ansicht, daß Europa auf dem Gebiet der Entwicklung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch wissenschaftlich die Führungsrolle übernommen habe. Japan akzeptiere dies und versuche, aktiv mit Europa gleichzuziehen. Für die Führungsrolle Europas ist sicher die restriktive Tierschutzgesetzgebung der EU wichtig, wie sie vor allem in der Gesetzesinitiative zum Verbot von Tierversuchen im Rahmen der Entwicklung von Kosmetika ab 1.1.1998 deutlich wird. Führende japanische Kosmetikfirmen wollen dieser Entwicklung Rechnung tragen und versuchen, ab dem 1.1.1998 ohne Tierversuche auszukommen.

Bemerkenswert ist auch, daß die Tierversuchproblematik von der japanischen Öffentlichkeit zunehmend kritischer gesehen wird. Erstmals kamen auf der Tagung auch Tierversuchsgegner zu Wort.

Es wurde vereinbart, daß MEGAT und JSAAE über ihre jeweiligen wissenschaftlichen Zeitschriften ALTEX und AATEX enger kooperieren werden. Es sollen in Zukunft gegenseitig die Inhaltsverzeichnisse, die englischen Abstracts und die Tagungsankündigungen ausgetauscht werden. Die japanischen Wissenschaftler waren besonders von der professionellen Aufmachung von ALTEX sehr angetan.

Beziehungen zur Europäischen Gesellschaft ESTIV

MEGAT plant, mit der neuen Europäischen Gesellschaft „European Society of Toxicology In Vitro“ (ESTIV) Kontakt aufzunehmen. Deren Präsidentin, Frau Dr. Flavia Zucco (Rom), vertritt neben Frau Dr. Rusche von der Akademie für Tierschutz (Neubiberg) den wissenschaftlichen Tierschutz im Beirat des Europäischen Validierungszentrum ECVAM. Die ESTIV hat sich auf dem INVITOX Workshop in der Kartause Ittingen im September 1994 vorgestellt. ESTIV ist auf die Unterstüt-

zung durch Gesellschaften auf nationaler Ebene angewiesen. Der Vorstand der MEGAT ist der Meinung, daß mit ESTIV eine gute internationale Kooperation gepflegt werden soll.

MEGAT dankt dem FFFVF

An dieser Stelle soll der Herausgeberin von ALTEX, der Stiftung Fonds für versuchstierfreie Forschung in Zürich ganz besonders gedankt werden. Ohne die großzügige Unterstützung durch die Stiftung wäre das Erscheinen von ALTEX in der neuen Aufmachung nicht möglich gewesen.

Alle MEGAT-Mitglieder werden gebeten, den Erfolg von ALTEX durch das Einreichen wissenschaftlicher Originalarbeiten und anregender Zuschriften auch weiterhin zu sichern.

2. Jahrestagung der MEGAT in Linz

Im Anschluß finden Sie das vorläufige Tagungsprogramm unserer 2. Jahrestagung, die wir wieder zusammen mit dem österreichischen AFTF und anderen befreundeten Organisationen veranstalten. Posteranmeldungen können noch bis zum 1. Juni 1995 erfolgen.

Horst Spielmann

4. Österreichischer internationaler Kongreß über Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen in der biomedizinischen Forschung. Zugleich 2. Jahrestagung der Mitteleuropäischen Gesellschaft für Alternativmethoden zu Tierversuchen (MEGAT).

Universität Linz, A-Linz,
24.–26. September 1995.

Sonntag, 24. September 1995

ab 09.00 Uhr Registrierung
13.00 Uhr Eröffnung
13.30–14.30 **Gastvorträge**
M. Balls (Ispra): *The current concept of the EU to promote validation and acceptance of alternative methods*
W. Halle (Berlin): *Die Prädiktion der akuten Toxizität mit Hilfe von Zytotoxizitätsdaten*

14.30–18.00 **In vitro Modelle in der Neurotoxikologie**

Chair: C. A. Reinhardt (Zürich) und H. Haas (Düsseldorf)

C. K. Atterwil (London): *Organotypic brain cell cultures as in vitro models*
M. Hafner (Mannheim): *Imaging of Ca⁺⁺ influx and overflow in brain cells*
C. A. Reinhardt (Zürich): *The blood-brain barrier as an in vitro model*
N.N.: *Praktische Screening-Modelle für Neurotoxikologie ex vivo und in vitro*

Kurzvorträge

20.00 Rahmenprogramm

Montag, 25. September 1995
09.00–11.00 **In vitro Modelle in der Reproduktionstoxikologie**

Chair: H. Spielmann (Berlin)
R. Bechter (Basel, angefragt): *Die Anwendung von in vitro Embryotoxizitätstests in der pharmazeutisch-chemischen Industrie*
A. Wobus (Gatersleben): *Embryonale Stammzellen als Modell in der Reproduktionsbiologie, Pharmako-Toxikologie und Entwicklungs-genetik*
R. Vogel (Berlin): *Pluripotente Stammzellen der Maus als in vitro Modell für Säugerkeimzellen in der Mutagenitätstestung*

P. Voshol (Nijmegen): *FACS und GCSS: neue zellbiologische Methoden zur Embryotoxizitätstestung mit embryonalen Stammzellen*

11.30–13.00 Industriepräsentation

parallel dazu

09.00–13.00 **Immunisierung und Adjuvantien**

Chair: K. Cußler (Langen)

H. Ronneberger (Marburg): *Adjuvantien in Humanimpfstoffen*

N.N.: *Adjuvantien in Tierimpfstoffen*

M. Leenaars (Rotterdam): *Comparison of Alternatives to Freund's Complete Adjuvant*

C. Schwarzkopf (Berlin): *Freund's komplettes Adjuvans und mögliche Alternativen zur Gewinnung von IgY: Immunisierungsschemata, Titerentwicklung, Affinitätsprüfung und biologische (Un-) Verträglichkeit*

H.-J. Kramer (Kiblegg): *Erfahrungen bei der Herstellung polyklonaler Antikörper im Kaninchen*

W. Linxweiler (Darmstadt): *Effizienz und Verträglichkeit von Adjuvantien bei der Immunisierung von Mäusen, Kaninchen und Schafen*

W. A. Leeuw (Rijswijk): *Experience with the Dutch code of Practice for the immunization of laboratory animals*

M. Landwehr (Karlsruhe): *Die tier-schutzrechtliche Beurteilung der Immunisierung von Tieren*

14.00–18.00 **In vitro Modelle in der Onkologie**

Chair: H. A. Tritthart (Graz)

M. Mareel (Gent): *Activation of invasion-suppressor molecules: in vitro analysis*

J. Smolle (Graz): *In vitro 3D models of invasiveness. New methods of evaluation by fluorescence laser scanning techniques*

R. Pfragner (Graz): *In vitro Screening von proliferationsmodifizierenden Substanzen an Zellkulturen von humanen medullären Schilddrüsenkarzinomen*

A. Bader (Hannover): *Replacement of the rat liver 59 Mix by means of primary rat or human hepatocytes in three-dimensional coculture with V79 cells*

parallel dazu

14.00–18.00 **Biometrie von in vitro Methoden**

Chair: H. G. Holzhütter

H. G. Holzhütter (Berlin): *Stand und Perspektiven der Anwendung biometrischer Methoden bei der Validierung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden*

B. Schneider (Hannover, angefragt):

B. Spiegel (Berlin, angefragt):

18.30 **MEGAT-Hauptversammlung**

20.00 Rahmenprogramm

Dienstag, 26. September 1995

09.00–10.30 **Posterdiskussion**

11.00–13.00 und

14.00–16.00 **Sicherheitstoxikologische Prüfung von Kosmetika in der EU**

Chair: H. Spielmann (Berlin)

F. Kemper (Münster, angefragt):

Möglichkeiten und Grenzen von tierversuchsfreien Methoden aus der Sicht des Scientific Committee on Cosmology der EU

W. Pape (Hamburg): *Möglichkeiten und Grenzen von tierversuchsfreien Methoden aus der Sicht der europäischen Kosmetikindustrie*

M. Kietzmann (Leipzig): *Das isoliert perfundierte Rinderreuter als Modell zur Untersuchung der transdermalen Penetration und Resorption*

M. Liebsch (Berlin): *Validierung von in vitro Testmethoden zur Prüfung auf phototoxische und korrosive Eigenschaften mit Hilfe von künstlicher menschlicher Haut (Skin² ZK 1350)*

parallel dazu

09.00–16.00 **Recht und Ethik**

Chair: A. F. Goetschel und F. P. Gruber (Zürich)

09.00–10.30 Rechtspolitik und Ethik

H. Bäumer (Gießen): *Tierschutz contra Lehrfreiheit an deutschen Universitäten*

E. von Loeper (Nagold): *Weshalb soll der Tierschutz im deutschen Grundgesetz verankert werden?*

A. F. Goetschel (Zürich): *Die (in der Schweiz verfassungsrechtlich geschützte) Würde der Kreatur und deren Beachtung im Tierversuch*

11.00–13.00 Internationales Recht

N.N.(Salzburg): *Die EU-Tierversuchsgesetzgebung und Tierversuche;*

Verhältnisse aus österreichischer Sicht

K. Schwabenbauer (Regensburg): *Die EU-Tierversuchsgesetzgebung und Tierversuche; Verhältnisse aus deutscher Sicht*

N.N.(Salzburg): *Die Kommission gemäß §13 Österreichisches Tierversuchsgesetz*

N.N.(Salzburg): *Möglichkeiten und Probleme in Österreich durch die Trennung in Bundesterversuchsgesetz und Landestierschutzgesetze*

14.00–16.00 Aspekte der Rechtsanwendung

I. Bloch (Basel): *Erfahrungen und Probleme bei der prospektiven Einschätzung des Belastungsmaßes im Tierversuch*

M. Völkl (Igensdorf): *Die Belastung der Versuchstiere nach Einschätzung der Antragsteller von Versuchsgenehmigungen*

F. P. Gruber (Zürich): *Refinement: Versuch einer Definition*

Organisation, Anmeldung und Auskunft:

H. Schöffl, B. Weiß, MEGAT/AFTF, Postfach 210, A-4021 Linz, Fax +43-5333-6248

An die MEGAT
Mitteleuropäische Gesellschaft für
Alternativmethoden zu Tierversuchen
Postfach 748

A - 4021 Linz

Aufnahmeantrag

Hiermit stelle ich den Antrag, als Mitglied in die Mitteleuropäische Gesellschaft für Alternativmethoden zu Tierversuchen (MEGAT) aufgenommen zu werden.

Name, Vorname, Titel:

Adresse:

Telephon:

Fax

Beruf:

Der jährliche Mitgliedsbeitrag beträgt ÖS 670,- (für Studierende ÖS 280,-).

Dieser Betrag beinhaltet den Bezug der 4 × jährlich erscheinenden Zeitschrift ALTEX – Alternativen zu Tierexperimenten (inkl. Versandkosten), sowie Ermäßigung für die Kongreßreihe über Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen in der biomedizinischen Forschung in Linz (inkl. Tagungsband).

Ich erkläre mich einverstanden, daß meine Personalien in das Mitgliederverzeichnis aufgenommen werden und dieses Verzeichnis an alle Mitglieder versandt wird.

Ort, Datum:

Unterschrift:

Nachrichten

Marchig Preis für Björn Ekwall

Björn Ekwall, Managing Director des *Multicenter Evaluation of In Vitro Cytotoxicology* (MEIC) an der Universität Uppsala, hat den mit 25.000 Schweizer Franken dotierten Marchig Preis 1994 erhalten. Ekwall wurde damit für seine außergewöhnlichen Verdienste um die Entwicklung von Alternativmethoden in der Forschung ausgezeichnet.

MEIC wird von der skandinavischen *Society of Cell Toxicology* in Zusammenarbeit mit Labors auf der ganzen Welt auf freiwilliger Basis organisiert. Es werden vor allem *in vitro* Toxizitätstests und Kinetikstudien auf ihre Relevanz zur akuten systemischen Toxizität des Menschen hin evaluiert

(ALTEX berichtete im Heft 17/1992 darüber).

Eines der Hauptziele von MEIC ist es, durch eine Batterie von verschiedenen *in vitro* Methoden den LD50 Test zu ersetzen.

Björn Ekwall will mit dem Preis diese vielversprechenden Bemühungen fortsetzen, an deren Ende der Ersatz eines der belastendsten Tierversuche durch genauere und humanere Testmethoden stehen soll.

Der *Marchig Animal Welfare Trust*, in England als wohltätige Gesellschaft registriert, wurde von Jeanne Marchig in Genf gegründet. Außer dem Forschungspreis, der jährlich einem Wis-

senschaftler für Arbeiten auf dem Gebiet des Tierschutzes oder für die Entwicklung von humanen und alternativen Forschungsmethoden verliehen wird, fördert der *Marchig Trust* Tierschutzprojekte auf der ganzen Welt.

Herausgeberin und Redaktion von ALTEX gratulieren Björn Ekwall ganz herzlich zu dieser Anerkennung seiner jahrelangen beharrlichen Arbeit.

fpg

Tierschutz ins Grundgesetz?

Der 1. Vorsitzende des Bundesverbands der Tierversuchgegner – Menschen für Tierrechte, Dr. Eisenhart von Loeper, hat am 16. Januar 1995 an die Mitglieder des Petitionsausschusses des Deutschen Bundestags den Antrag gestellt, durch Beschlußfassung des Petitionsausschusses zu empfehlen, den im Jahr 1994 geschaffenen Umweltartikel 20 a Grundgesetz in einem 2. Absatz um den Leitgedanken des gesetzlichen Tierschutzes in folgender Weise zu ergänzen:

„Der Mensch trägt Verantwortung für das Tier als Mitgeschöpf, um dessen Leben und Wohlbefinden zu schützen.“

alternativ:

„Tiere werden als Lebewesen und Mitgeschöpfe geachtet. Sie werden vor nicht artgemäßer Haltung und vermeidbaren Leiden geschützt.“

Zur Begründung* beschreibt von Loeper ausführlich die Situation des Tierschutzes, die letztlich zwangsläufig zu der Forderung führen müsse, eine Verfassungsänderung herbeizuführen.

Als politische Ausgangslage müsse das Scheitern der Aufnahme des Tierschutzes ins Grundgesetz bei der Abstimmung des Bundestages am 30. Juni 1994 in Berlin gesehen werden. Dies sei trotz überwiegender Zustimmung der Gemeinsamen Verfassungskommission und trotz einer Empfehlung des Rechtsausschusses des Deutschen Bundestages geschehen. Die Gegner einer gesonderten Staatszielbestimmung Tierschutz hätten sich darauf berufen, daß der Tierschutz als solcher nicht zur Diskussion stehe. Er würde jedoch am besten durch den einfachen Gesetzgeber gewährleistet. Das breit akzeptierte Tierschutzgesetz verfolge die konkreten Ziele des Tierschutzes in einer sachkundigen und sachgerechten Abwägung mit jeweils definierten anderen Rechtsgütern, z.B. der Forschungsfreiheit. Es sei davon auszugehen, daß die einfach-gesetzlichen Grundlagen der deutschen Tierschutz-

gesetzgebung, die in der Welt als vorbildlich gelten, ausreichend sind. Auch wäre bei der Staatszielbestimmung Umweltschutz der Tierschutz prinzipiell miteinfaßt.

Diese Auffassung habe sich als grobe Fehleinschätzung der Rechtslage herausgestellt. Obwohl das Bundesministerium des Innern bereits am 7.10.1992 in einem Gutachten gegenüber der Verfassungskommission überzeugend erläutert habe, daß zentrale Anliegen des Tierschutzgesetzes wie die Achtung der Tiere als Lebewesen und ihr Schutz vor nicht artgemäßer Haltung und vermeidbaren Leiden vom Staatsziel Umweltschutz nicht erfaßt würden, hätten Bundestagsabgeordnete wie Rupert Scholz und Johannes Gerster weiter das Gegenteil behauptet.

Die Fehleinschätzung der Rechtslage zeige sich nun in dramatischer Weise. Das Verwaltungsgericht Berlin habe am 7.12.1994 entschieden, daß auch bei noch so qualvollen Tierversuchen die nach § 7 Abs. 3 Tierschutzgesetz geforderte „sachgerechte Abwägung mit jeweils definierten anderen Rechtsgütern, z.B. der Forschungsfreiheit“ nicht mehr stattfinde. Entgegen dem Gesetzeswillen dürfe allein der Experimentator, nicht mehr der Gesetzgeber, auch nicht die Behörde und die Justiz bestimmen, was erlaubt sei.

Da der Tierschutz nach Auffassung des Gerichts keinen Verfassungsrang habe, hätte es sich außerstande gesehen, durch eine Befragung unabhängiger Sachverständiger den möglichen Nutzen der Forschung gegen das zu erwartende Leid der Tiere abzuwägen. Eine rechtsstaatliche Kontrolle der Problematik habe nicht mehr stattgefunden.

Sollte es bei der jetzt vorliegenden Rechtslage bleiben, so Eisenhart von Loeper, seien die Folgen außerordentlich schädlich. Die Ablehnung eines Verfassungsranges des Tierschutzes mache wesentliche Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die gerne als vorbildlich zitiert werden, zur Farce:

Die zentrale Grundnorm des ethisch geprägten Tierschutzes, der Grundsatz der Mitgeschöpflichkeit des Tieres, 1986 in § 1 Satz 1 Tierschutzgesetz bekräftigt, sei in wichtigen Bereichen

wirkungslos. Die Kunstfreiheit würde vor dem Tierschutz absoluten Vorrang haben, und auch die Religionsfreiheit würde beliebiges Schächten zulassen, so daß § 4 a Tierschutzgesetz wirkungslos bliebe. Die ethische Vertretbarkeit der Tierversuche nach § 7 Abs. 3 Tierschutzgesetz spiele infolge des fehlenden Verfassungsranges des Tierschutzes und uneingeschränkter Wissenschaftsfreiheit keine Rolle mehr. Auch tiefversuchsfreie Methoden in der Ausbildung würden entgegen dem gesetzgeberischen Willen nach § 10 Tierschutzgesetz in das Belieben des Hochschullehrers gestellt, wie es bereits der Verwaltungsgerichtshof Kassel am 29.12.1993 unter Berufung auf den fehlenden Verfassungsrang des Tierschutzes entschieden hatte. Die vom Gesetzgeber in § 15 Tierschutzgesetz eingerichteten Kommissionen, die Tierversuche aus wissenschaftlicher und ethischer Sicht beurteilen sollen, würden überflüssig, da sich die Behörde ohnehin nach einem in sich schlüssigen Genehmigungsantrag des Experimentators richten müsse. Auf diese Weise würde das Prinzip des ethisch ausgerichteten Tierschutzes insgesamt ausgehöhlt.

Eisenhart von Loeper begründet im weiteren seine Petition auch damit, daß Tierschutz sehr viel mit Menschenrecht zu tun habe. Die Folgen einer Aushöhlung des Tierschutzes begünstigten einen Werteverfall in unserer Gesellschaft. Würde dagegen die Menschlichkeit beim Schwächsten, nämlich beim Tier, beginnen, so würde dies insgesamt den Respekt vor allem Leben und damit auch das allgemeine Wertbewußtsein in unserer Gesellschaft stärken.

Tierquälereien aller Art seien mit unserer Menschenwürde unvereinbar. Eine Forsa-Umfrage vom September 1993 habe ergeben, daß 84% der Bevölkerung für die Verankerung des Tierschutzes im Grundgesetz eintreten. Auch namhafte Unternehmer, Manager, Berater, Bankdirektoren, Wissenschaftler, Juristen, also wichtige Entscheidungsträger in unserer Gesellschaft, würden sich im Sinne einer Verbindung von Freiheit und Verantwortung, von Wirtschaft und Ethik gerade auch für schutzbedürftige Tiere engagieren. Schlachtiertransporte quer durch Europa bis nach Afrika erschüt-

* Der vollständige Text der Begründung der Petition kann bei der Redaktion angefordert werden.

terten und empörten breiteste Kreise der Öffentlichkeit. Staat und Gesellschaft könnten nicht gegenüber anderen europäischen Mitgliedstaaten die Abschaffung tierquälerischer Mißstände verlangen, wenn im eigenen Land unbegrenzte Gewalt und Qual zu Lasten fühlender Tiere zugelassen seien.

Es erschüttere die Grundfesten eines Gemeinwesens, wenn infolge einer Verfassungslücke die rechtsstaatlichen Prinzipien der Gerechtigkeit und der Rechtssicherheit in Lebensbereichen versagen würden, die das Mitgefühl und die Selbstachtung der meisten Mitbürgerinnen und Mitbürger berühren.

Auch das Ansehen der Wissenschaft würde rapide abnehmen, wenn sie entgegen dem Mehrheitswillen der Bevölkerung einen Freibrief selbst für grausamste Tierquälereien erhielte. Seien die Wissenschaftler der Pflicht zur Güterabwägung enthoben, und dürfe insbesondere keine Kommission, keine Behörde und erst recht kein Gericht die Berechtigung eines beantragten Tierversuchs überprüfen, dann müsse dies nicht nur einen sehr gefährlichen Ansehensverlust für den Rechtsstaat, sondern auch einen Prestigeverlust seriöser Wissenschaft zur Folge haben.

Zur Haltung der Bundesregierung und der Bundestagsparteien bemerkt Eisenhart von Loeper, daß die Bundesrepublik Deutschland anläßlich der Umweltkonferenz in Rio de Janeiro 1992 die Ziele der Umweltpolitik unter anderem wie folgt beschrieben habe:

„Der Mensch trägt Verantwortung für das Tier als Mitgeschöpf und hat dessen Leben und Wohlbefinden zu schützen.“ Diese Aussage entspreche dem gesetzlichen Zweck des Tierschutzgesetzes. Übereinstimmend damit wurde im Jahre 1990 die Definition des Tieres als „Sache“ nach § 90a BGB abgeschafft. Wenn die Bundesregierung und die Regierungsparteien auf politische Glaubwürdigkeit Wert legten, dürften sie nicht die selbst national wie international deklarierten Absichten mißachten.

Erfreulicherweise wolle die Bundesregierung das Tierschutzgesetz novellieren, wobei es erklärtermaßen nicht zu einem Rückschritt im Bereich der Tierversuche kommen solle. Eine „De-regulierung“, wie sie aus Kreisen interessierter Wissenschaftler gefordert wurde, sei nicht vorgesehen. Dies ver-

diene Anerkennung, würde sich jedoch nur dann in die Tat umsetzen lassen, wenn endlich das ausdrückliche Fundament der Verantwortung des Menschen für das Tier als Mitgeschöpf und das Gebot der Vermeidung von Leiden der Tiere in der Verfassung verankert würden.

Die Verfassungen der Freistaaten Thüringen und Sachsen sowie des Landes Brandenburg hätten den Tierschutz bereits in ihrer Landesverfassung verankert.

Abschließend stellt Eisenhart von Loeper fest, daß die Verankerung des Tierschutzes im Grundgesetz im Zuge einer Gesamtreform der Verfassung auch daran gescheitert wäre, daß immer wieder fälschlich Vergleiche zwischen der Durchsetzung von Menschenrechten (von Minderheiten, Behinderten u.a.) zum Tierschutz gezogen wurden. Es sei jedoch vielfach übersehen worden, daß das Grundgesetz Menschenrechte prinzipiell uneingeschränkt gewährleistet wogegen der Schutz der Tiere auf der Verfassungs-

ebene kein ausdrückliches Fundament habe und deshalb selbst bestehende Gesetze entwertet wären.

Von Loeper hofft, daß die im Jahre 1994 vom Bundestag verabschiedete Aufnahme der Staatszielbestimmung Umweltschutz in das Grundgesetz dazu ermutige und verpflichte, den Tierschutz auf keinen Fall gering zu achten. Ein Verfassungsgeber, der mit den „natürlichen Lebensgrundlagen“ Luft, Boden, Wasser und auch die Pflanzenwelt in „ökologischer Grundverantwortung“ schütze, müsse erst recht seine Verantwortung für schmerz- und leidensfähige Tiere wahrnehmen und dies unmißverständlich zum Ausdruck bringen. Das Verantwortungsbewußtsein und das Mitgefühl der Menschen für unserer Obhut anvertraute Tiere, aber auch politische Glaubwürdigkeit, Gerechtigkeit und Rechtssicherheit erforderten diesen Schritt.

fpg

Junge Union Baden Württemberg fordert Tierschutz in die Landesverfassung

Die Junge Union Baden-Württemberg (JU) spricht sich für die Aufnahme des Tierschutzes in die Landesverfassung aus.

Nachdem die CDU-Bundestagsfraktion eine Grundgesetzverankerung des Tierschutzgedankens verhindert habe, müsse jetzt die Landes-CDU in Sachen Tierschutz Flagge zeigen. „Wer die Glaubwürdigkeit einer wertorientierten CDU-Politik erhalten will, muß in der Frage des Tierschutzes endlich handeln“, so der JU-Landesvorsitzende Dirk Notheis.

Nach Auffassung des Unionsnachwuchses umfasse die Menschenwürde sowohl Freiheit als auch Verantwortung. Tierschutz habe mit dem Schutz der Menschenwürde zu tun. Beginne die Menschlichkeit beim Schwächsten, nämlich dem Tier, stärke dies insgesamt den Respekt vor allem Leben und das Wertebewußtsein unserer Gesellschaft. Die Politik trage für das Wertebewußtsein unmittelbare Verantwortung.

Die JU fordert als Formulierung für die Baden-Württembergische Verfassung eine Übernahme der Bestimmungen aus Thüringen. Die Verfassung Thüringens regelt den Tierschutz mit den Worten: „Tiere werden als Lebewesen und Mitgeschöpfe geachtet. Sie werden vor nicht artgemäßer Haltung und vermeidbarem Leiden geschützt.“

Neben Thüringen haben die Länder Brandenburg und Sachsen bereits ähnliche Bestimmungen in ihre Landesverfassungen aufgenommen. Nach Vorstellung des JU-Chefs müsse Baden-Württemberg jetzt bei den alten Bundesländern vorangehen und das „Eis in Sachen Tierschutz brechen“.

Die JU fordert von Ministerpräsident und CDU-Landesvorsitzenden Erich Teufel, den Tierschutz zur Chefsache zu machen: „Die anstehende Verfassungsreform darf nicht ohne die Integration des Tierschutzgedankens erfolgen“, so der JU-Landesvorsitzende Dirk Notheis.

Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin
Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET)

Vergabe von Forschungsmitteln für die wissenschaftliche Erarbeitung von Tierversuchersatzmethoden

Die Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET) im Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin hat neben der systematischen Erfassung bereits publizierter Methoden die Entwicklung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch zu evaluieren. Dabei wird in der Phase der Validierung die Gültigkeit bzw. Anwendbarkeit der Methoden unter Routinebedingungen in verschiedenen Laboratorien geprüft.

Aus den genannten Gründen sollen erfolversprechende Ansätze für die Validierung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen gefördert werden. Eine klare Darstellung des Anwendungsbereiches, in dem Tierversuche eingespart werden können, ist notwendig, insbesondere ist ausführlich und genau darzulegen, welcher Tierversuch durch das *in vitro* Modell ersetzt werden soll. Hohe Priorität hat der Ersatz von Tierversuchen in behördlichen Anmelde- und Zulassungsverfahren, wie z.B. OECD-Richtlinien und European Pharmacopoe, in denen Tierversuche vorgeschrieben sind. Dabei ist der Einsatz neuer Methoden der Zell- und Gewebekultur, Immunologie, Analytik oder der Computersimulation anzustreben. Die *in vitro* Methoden sollen soweit entwickelt werden, daß sie in internationalen Ringversuchen validiert werden können.

Interessierte Wissenschaftler werden gebeten, Angebote unter Aufführung der geplanten Forschungsziele mit einer detaillierten Aufstellung des erforderlichen Aufwandes an Personal, Geräten und Materialien und der jeweils dafür veranschlagten Kosten innerhalb 6 Wochen nach Veröffentlichung der Ausschreibung zu richten an:

Forschungsreferat des Bundesinstitutes für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Postfach 33 00 13, D-14195 Berlin

Robert-Koch-Institut stellt neues Verfahren zur Vermehrung monoklonaler Antikörper vor

Am Robert-Koch-Institut in Berlin wurde eine mittlerweile patentierte Vorrichtung entwickelt, mit dem eine einfach zu handhabende, preisgünstige *in vitro* Herstellung monoklonaler Antikörper (MAK) in höheren Konzentrationen möglich ist. Damit soll eine im Vergleich zu anderen *in vitro* Verfahren etwa 100fache Anreicherung von MAK ohne Konzentration unerwünschter Nährmediumbestandteile erreicht werden. Die Zellen wachsen bei dieser Methode in Dialyseschläuchen in einer stabilen, zellphysiologisch schonenden Suspension und werden von außen mit den notwendigen Nährstoffen versorgt. Durch eine Taumelbewegung des Apparates wird die bei

konstanter Rollbewegung sonst übliche Sedimentation und Verklumpung der Zellen vermieden, so daß kontinuierlich und in größerem Umfang Antikörper produziert werden können.

Da mehrere Dialyseschläuche in einer Kammer angeordnet werden können, besteht die Möglichkeit, gleichzeitig unterschiedliche MAK oder größere Mengen eines Antikörpers zu produzieren. Die Anlage ist leicht handhabbar, bedarf keiner hochspezialisierten Laborausstattung und ist fast unbegrenzt wieder verwendbar, da alle Teile autoklaviert werden können. Der Verbrauch von Zellkulturmedien und Zusätzen wird als sparsam bezeichnet.

Nach einer Pressemitteilung des RKI vom 13.2.95

Netherlands

Centre

Alternatives to Animal Use

Aus den verschiedenen Aktivitäten, die sich in Holland in den letzten Jahren zur Förderung und Verbreitung von Alternativmethoden etabliert haben, ging 1994 das NCA hervor. In bemerkenswerter Unkompliziertheit wurden die Anstrengungen, die für eine effektive Arbeit nötig sind, gebündelt und in eine tragfähige Organisationsform gebracht. NCA hat selbst keine Laboratorien wie vergleichbare Institutionen in anderen Ländern, es will vielmehr ein reines Informationszentrum sein.

Das NCA Team besteht aus Jan van der Valk, Margot van der Kamp und Marga van Voorst. Daneben wurde ein Management -Team eingerichtet, in dem R. Weterings, P. de Greeve, R. van Akker, R. Remie, B. J. Blauboer, C. F. M. Hendriksen, A. A. J. J. L. Rutten und L. F. M. van Zutphen mitarbeiten. Die verschiedenen Organisationen, aus denen die genannten Personen kommen, spiegeln den breiten Konsens wider, von dem das NCA getragen wird.

Das NCA gibt NEWSLETTERS in englischer Sprache heraus, die kostenlos bezogen werden können. Wer interessiert ist, wende sich an die Herausgeber van der Valk und van der Kamp.

Kontaktadresse

Netherlands Centre Alternatives to
Animal Use (NCA)
Yalelaan 17
NL-3584 CL Utrecht
The Netherlands
Tel: +31-3053-2186,
Fax +31-3053-9227

Tagungsberichte

Belastung von Versuchstieren – Einteilung von Tierversuchen nach Schweregraden

Ausbildungstagung über Tierschutz/
Tierversuche des Bundesamtes für
Veterinärwesen,
31. Januar 1995 in CH-Bern

Vorgeschichte

Im Februar bzw. Dezember 1994 gab das schweizerische Bundesamt für Veterinärwesen zwei neue „Informationsschriften Tierschutz“ heraus: die Schrift Nr. 1.04 mit dem Titel „Einteilung von Tierversuchen nach Schweregraden vor Versuchsbeginn“, sowie die Nr. 1.05 „Retrospektive Einteilung von Tierversuchen nach Schweregraden“. Erstere enthält auf 23 Seiten allgemeine Leitsätze und Beispiele zur analogen Klassierung weiterer Versuche (siehe auch ALTEX 3/94, 183–185); letztere ist vollständig neu und ebenfalls 23 Seiten stark. Beide Schriften wurden auf Grund eines Beschlusses aller schweizerischen Bewilligungsbehörden von 1991 erstellt, die Belastung für Versuchstiere sowohl prospektiv (im Rahmen der Gesuchstellung) als auch retrospektiv (in den Zwischen- und Abschlußberichten zuhänden der Behörden) zu erfassen. Dadurch sollte dreierlei erreicht werden:

- daß die nach der Tierschutzgesetzgebung notwendige Abwägung (Belastung für die Tiere kontra Erkenntnisgewinn) nach einheitlichen Kriterien erfolge;
- daß die Forschenden für die den Tieren zugefügten Schmerzen und Leiden sensibilisiert werden und dadurch das Refinement schneller vorangetrieben werde;
- daß durch Publikation der retrospektiv erfaßten (also effektiven) Belastung in der Öffentlichkeit eine sachlichere Diskussion über den Tierschutz bei Tierversuchen möglich werde.

Beide Informationsschriften wurden durch eine speziell dafür eingesetzte Arbeitsgruppe „Schweregrade“ bearbeitet, die auch weiterhin bestehen bleibt und periodisch Neu-Klassierungen und/oder Änderungen vornehmen wird.

Die prospektive Belastungserfassung ist nicht neu; sie wird seit 1985 praktiziert, wenn auch ohne detaillierte Anweisungen und mit anderer Klassifizierung. Dabei wurde und wird für sämtliche Tiere eines Forschungsvorhabens der *höchstmögliche* zu erwartende Schweregrad eingesetzt, unter Berücksichtigung der potentiellen Risiken (z.B. Narkosezwischenfälle). Die retrospektive Belastungserfassung ist insofern schwieriger, als die effektive Belastung *für jedes Tier bzw. jede Behandlungsgruppe einzeln* bestimmt werden muß, und zwar anhand geeigneter Kriterien für Angst, Streß, Schmerzen und Leiden. Die Informationsschrift 1.05 gibt daher allgemeine und Spezies-spezifische Kriterien für die Bewertung der effektiv aufgetretenen Symptome bzw. erfaßten Belastungs-Parameter und deren Zuordnung zu den Schweregraden.

Programm

Als auffallender Kontrast zum Tagungsthema stand zu Beginn ein 90 minütiges Referat des Ethologen **Jörg Hess** über „Berggorillas in den Virungawäldern Zentralafrikas“, garniert mit wunderschönen Dias und Videoaufnahmen. Im Hinblick auf eine Sensibilisierung für Tiere als Lebewesen, für deren natürliche Habitate, komplexe Sozialstrukturen und kognitive Fähigkeiten hätte man wohl kein besseres Thema und keinen besseren Referenten finden können. Auch wenn in der Schweiz nicht mit Menschenaffen experimentiert wird und sich niemand „tierexperimentell betroffen“ fühlen mußte, wurde wohl einigen Zuhörerinnen und Zuhörern klar, daß bereits durch wenig belastende Versuche mit Tieren in extremer Weise in Existenzen eingegriffen wird. Die scharfe Trennung von Mensch und Tier bezüglich Empfindungs- und Leidensfähigkeit ist also ein reines Konstrukt.

Nach dem Exkurs in die ungestörte Tierwelt Afrikas informierte **Regula Vogel** vom Bundesamt für Veterinärwesen (BVET) über das „warum, wie

und wann“ der Einteilung von Tierversuchen in Belastungskategorien. Dabei wurde deutlich, daß die Belastung retrospektiv insgesamt sehr viel niedriger ausfällt als prospektiv veranschlagt, da Kontrollgruppen und Tiergruppen mit niedriger Dosis (bzw. kleinem Eingriff), sowie ohne Zwischenfälle verlaufene Versuche im allgemeinen in einen geringeren Belastungsgrad fallen und damit die „Belastungsstatistik“ wenig belasten.

Am Nachmittag gingen Frau Vogel und die Herren **M. Leemann** (BVET), **I. Bloch** (kantonales Veterinäramt Basel) und **W. Zeller** (Sandoz, Basel) auf konkrete Beispiele von Versuchen oder Eingriffen ein, die in den Informationsschriften aufgelistet sind oder gerade nicht vorkommen, und die zu schriftlich vorformulierten Fragen aus dem Publikum Anlaß gegeben hatten. Für weitere Fragen und Diskussion zum Schluß war genügend Zeit.

Ziel der Tagung und Diskussion

Die Ausbildungstagung hatte zum Ziel, Personen, die Tierversuche durchführen oder beaufsichtigen, sowie Vertreterinnen und Vertreter von Behörden und Mitglieder der beratenden Tierversuchskommissionen zu orientieren und anhand konkreter Beispiele aus der Praxis Fragen zu klären. Das Thema schien auf großes Interesse zu stoßen, fanden sich doch 135 Teilnehmer ein, überraschenderweise über die Hälfte davon aus der Basler Pharma-Industrie (ca. 70 Personen, hauptsächlich von Ciba-Geigy); eine vergleichsweise geringe Beteiligung war aus Hochschul- und Klinikkreisen zu verzeichnen (ca. 30 Personen), von kantonalen Behörden waren 7 Vertreterinnen und Vertreter und von den kantonalen Tierversuchskommissionen 22 dabei.

Die Diskussion am Nachmittag brachte recht unerwartete Voten: Zum einen gab die konkrete Einteilung bestimmter Versuche oder Verfahren Anlaß zu harscher Kritik; es ging sogar so weit, daß die fachliche Qualifikation der Arbeitsgruppe Schweregrade angezweifelt wurde. Zum andern wurde das System der retrospektiven Belastungserfassung überhaupt in Frage gestellt; verschiedene Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vertraten die Meinung, das Ganze sei bürokratisch ein viel zu großer Aufwand und mehr oder

weniger eine Schikane, die im Hinblick auf eine sachliche Diskussion in der Öffentlichkeit nichts bringe. Tierschutzkreise seien durch sachliche Information noch nie zur Vernunft, geschweige denn zum Schweigen gebracht worden. Tatsächlich aber schwiegen Tierschutzkreise minde-

stens an diesem Anlaß. Bei nüchterner Betrachtung bleibt der hohe Wellengang der Emotionen an dieser Tagung auch im nachhinein unverständlich. Oder will man sich gar nicht in die Karten schauen lassen?

Claudia Mertens

Die (un-)beweinte Kreatur. Vom Umgang mit Tieren

Wiesbaden-Naurod,
13.-15. Februar 1995

Fast 50 Teilnehmerinnen und Teilnehmer kamen zu dieser Fachtagung im Wilhelm-Kempf-Haus. Vertreten waren Tierschutzorganisationen, Universitäten und Behörden, die chemische Industrie, die Tierärzteschaft und der Zoo Frankfurt. Für eine repräsentative Meinungsvielfalt war also gesorgt. Als Gastgeber und souveräner Diskussionsleiter wirkte Gotthard Fuchs von der Katholischen Akademie Rabanus Maurus.

Aus Zeitgründen konnte nur der zweite Tag der Veranstaltung besucht werden. Die Vorträge von Wolfgang Gutmann (Frankfurt) über die Einheit des Lebendigen, Bernd Hoffmann (Gießen) über Lebensmittel liefernde Tiere sowie von Christian R. Schmidt (Frankfurt) über Probleme der Tierhaltung (in zoologischen Gärten) müssen ebenso unkommentiert bleiben wie der letzte Vortrag „Liebhaber des Lebens“ von Guido Knörzer (Frankfurt) und Michael Blanke (Hanau).

Über „Tiere im Labor, Forschung zwischen Gefühl und Verstand“ referierte **Gabriele Küsters** von der Abteilung Gesundheitspolitik der Fa. Hoechst. Frau Küsters entwickelte sehr genaue Vorstellungen davon, was ein großes Unternehmen wie Hoechst in Sachen Tierschutz unternehmen kann und will. Es wurden sämtliche Tierzahlen der Firma offengelegt, die ganz offensichtlich wegen neuerer Forschungsmethoden und wegen der Einführung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden stark abnehmen. Es wurde auch die Belastung der Tiere eingehend geschildert und in diesem Zusammenhang auf die nicht akzeptable Inkonsi-

stenz in der Tierschutzpraxis hingewiesen. Viele Belastungen, die in der Landwirtschaft erlaubt (Kastrieren von Ferkeln ohne Betäubung zum Beispiel) und in der Schädlingsbekämpfung an der Tagesordnung seien, wären im Rahmen eines Genehmigungsverfahrens zu Tierversuchen nicht durchsetzbar. Die Landwirtschaft scheine die bessere Lobby in Bonn zu haben.

Die Beispiele, die Frau Küsters in Bezug auf Verbesserungen in der Labortierhaltung zeigen konnte, waren vorbildlich. Ohne hier im einzelnen auf alle gezeigten Haltungsformen eingehen zu können, bleibt festzustellen, daß Hoechst zugunsten einer artgerechten Tierhaltung weit über die gesetzlichen Anforderungen hinausgeht. Es wurde gezeigt, daß mit gutem Willen auch in der Industrie ethologische Erkenntnisse in der Tierhaltung berücksichtigt werden können.

Im Laufe der sehr lebhaften Diskussion bezog Frau Küsters auch eine klare Position zu einer ziemlich heiklen Situation, die sich bei der Arzneimittelentwicklung ergeben kann. Der Fall: Eine Firma hat eine Versuchsgenehmigung für die Entwicklung eines neuen Therapeutikums. Der Genehmigung lagen Unterlagen über die hohe klinische Relevanz und Bedeutung des Vorhabens zugrunde. Nachdem bereits Tiere in zum Teil belastenden Versuchen verwendet worden waren, stellt die kaufmännische Abteilung des Unternehmens gegen den Willen der Wissenschaftler die Entwicklung des Medikaments aus wirtschaftlichen Erwägungen ein. Bei Hoechst sei ihres Wissens ein solcher Fall nie eingetreten, „so etwas darf es auch nicht geben“, war die klare Antwort von Frau Küsters.

Eine ebenfalls sehr lebhafte Diskussion entwickelte sich nach dem Vortrag des Wissenschaftsethikers **Konrad Ott** (Tübingen) mit dem Titel „Tierversuche. Positionen advokatorischer Ethik“. An der heutzutage geübten Tierschutzpraxis bemängelte Ott, wie auch schon Frau Küsters, die hoffnungslose Inkonsistenz in unserem Umgang mit Tieren. Zu den Handlungsweisen gegenüber Tieren, die rechtlich/moralisch geboten, erlaubt oder verboten sein könnten, müsse auf jeden Fall immer auch die Tierart in die Diskussion einbezogen werden. Es könne durchaus Handlungen geben, die gegenüber einer Maus erlaubt, einem Affen gegenüber aber verboten sein könnten. Im Gegensatz zur Ethik, bei der eher die Prämissen denn die Konsequenzen entscheidend wären, sei die Moral ein Netzwerk von Überzeugungen und Normen. Alle diese Normen hätten aber wieder eine „es sei denn X Klausel“, wobei X ein zweckrationaler, aber nicht beliebiger Grund sein dürfe. Ott ging auch auf die Ansichten Singers ein, den er als Vertreter des Egalitarismus hält, weil nach Singers Interpretation Speziesunterschiede moralisch irrelevant seien. Ott ließ keinen Zweifel daran, daß er den Egalitarismus Singerscher Prägung für wenig überzeugend, eigentlich für inakzeptabel hält. Auch Positionen wie sie von Ursula Wolf (siehe ALTEX Nr. 17, 1992, U. Wolf: Das Tier in der Moral) oder Angelika Krebs vertreten würden (ausschließlich Versuche an freiwilligen Probanden seien erlaubt) hält Ott für zynisch oder weltfremd. Ott bevorzugt eindeutig die Position des Gradualismus, der im Gegensatz zum Egalitarismus den Weg des praktikablen, von Normen, Überzeugungen und Schutzwürdigkeiten geprägten Tierschutzes gehe. Gruber (Zürich) forderte, daß es möglich sein müsse, den Egalitarismus als ideales Fernziel zu sehen, den Gradualismus aber im Alltag anzuwenden. Ott stellte zum Spannungsfeld Tierschutz kontra Forschungsfreiheit noch eine bisher kaum diskutierte Variante vor. Vom Aufbau des Grundgesetzes her falle der Artikel V (III) des Grundgesetzes, der die Forschungs- und Lehrfreiheit beinhalte, eindeutig unter die „Schrankentrias“ des Grundgesetzes. Wer die Forschungsfreiheit für sich in Anspruch nehme, müsse



sich also in jedem Fall den Normen des allgemeinen Sittengesetzes unterwerfen. Diese Konstruktion, so gut sie vielleicht gemeint ist, wird dem Tierschutz jedoch kaum neue Impulse geben.

Der Philosoph **Bernhard Irrgang** (Dresden) stellte mit seinem Vortrag „Am Ende der Anthropozentrik? Wie unsere Verpflichtungen der Natur gegenüber begründen?“ Fragen, die in den Mittelpunkt der Mensch-Tier-Beziehung zielen. Er gliederte die anthropozentrischen Positionen in vier Ebenen:

1. In der Evolution stellt der Mensch das höchste Wesen dar, er nimmt deshalb eine Sonderstellung in Natur und Schöpfung ein (Anthropozentrismus).
2. Oberstes Ziel allen Strebens ist die Befriedigung der menschlichen Bedürfnisse. Der Nutzen für den Menschen ist der Maßstab des sittlichen Handelns (moderner Anthropozentrismus).
3. Der Mensch ist im Erkennen und Urteilen unfehlbar (methodischer Anthropozentrismus).
4. Anthropozentrismus des sittlich handelnden Menschen (kantianische Ethik). Die sittlich handelnde Person hat einen anderen Status als die von der Handlung betroffenen Lebewesen.

Die weiteren Ausführungen Irrgangs bezogen sich auf die Positionen der konsequentialistischen Ethik (die Folgen rechtfertigen das Tun) und die theontologische Ethik (das Handeln wird durch Verpflichtungen bestimmt), er ging in diesem Zusammenhang auch auf den naturalistischen Fehlschluß ein, was in der Diskussion nicht unwidersprochen blieb: Lothar Samson (Schwyz) gab zu bedenken, daß es auch Naturrechtspositionen gebe, die

der praktischen Vernunft sehr nahe kämen.

Den anthropozentrisch orientierten Denkweisen setzte Irrgang den Entwurf einer Ethik entgegen, der an der Autonomie, den Bedürfnissen und Interessen des Lebendigen orientiert ist und damit Rechte auch für andere Lebewesen zuläßt. Entscheidend sei die ethische Relevanz der Bedürfnisse. Diese wäre bei vielen Bedürfnissen des Menschen nicht gegeben.

Walter Lesch (Fribourg) stellte schließlich „Positionen der (Schöpfungs-)Ethik“ vor. Als katholischer Theologe überraschte er die Zuhörer mit der einführenden Relativierung, mit der Theologie könne nichts gesagt werden, was nicht auch mit anderen vernünftigen Argumenten vorzubringen sei. In bemerkenswerter Offenheit schilderte Lesch die Schwierigkeiten, die einem Theologen im frankophonen Raum den theologischen Zugang zur Tierethik erschweren. Tierschutz würde vielfach als typisch germanisch-angelsächsisches Thema angesehen. Die in der Bibel zu findenden Zitate zur Mensch-Tier-Beziehung empfindet Lesch zwar als wichtig, aber zur Ableitung einer Norm für unser Verhalten gegenüber Tieren untauglich. Es bestünde auch die Gefahr, daß sich die Theologie letztlich in eine Spezialdisziplin der Literaturwissenschaft auflöse. Positionen der Schöpfungsethik, wie sie der Titel des Vortrages versprach, konnten letztlich aus diesem Referat nicht abgeleitet werden.

Den Tag beschloß die Theologin **Gertrude Denninger-Polzer** (Frankfurt) mit einem reich bebilderten kulturhistorischen Abriß der Mensch-Tier-Beziehung: „Das göttliche Tier – der tierische Gott“. Kaum ein Kulturkreis dieser Welt wurde ausgelassen, viel Wissens- und Bedenkenswertes lebendig vorgetragen. Wer weiß schon, daß nach mikronesischen Mythen eine Spinne die Erde erschaffen hat, oder wie Buddha einen fleischhungrigen König zum Vegetarismus bekehrt hat? Oder wer nach alten ägyptischen Darstellungen beim Jüngsten Gericht als Nebenkläger auftritt? Wer wohl?

fpg

Terminkalender

- **4. Fortbildungsveranstaltung „Verminderung der Belastung von Tierversuchen“.** D-Berlin, 22.–23. Mai 1995. Information bei Dr. H. H. Hiller, ZTL, FU Berlin, Krahmerstr. 6, D-12207 Berlin (Tel.: +49-30-7983833, Fax +49-30-7989389)
- **BIOMED 95, Simulations in Biomedicine.** GB-Southampton, 21.–23. Juni 1995. Information bei BIOMED 95, Kongreß-Sekretariat, Wessex Institute of Technology, Ashurst Lodge, Ashurst, Southampton SO4 2AA, UK (Tel.: +44-703-293223, Fax: +44-703-292853, Email: CMI@ib.rl.ac.uk)
- **Eurotox '95. CZ-Prag, 27.–30. August, 1995.** Information bei Czech Medical Association, J. E. Purkyně, P.O.Box 88, Sokolská 31, CZ-12026 Prag 2, Tschechische Republik (Tel.: +42-2-24915195; Fax +42-224216836)
- **14th Annual Conference of the Molecular Graphics & Modelling Society. Daydream Island, Great Barrier Reef, Queensland, Australia, 27. August – 1. September 1995.** Information bei Prof. Peter Andrews, Centre for Drug Design & Development, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia 4072 (Tel.: +61-7-365-1276; Fax: +61-7-365-1990, Email: P. Andrews@mailbox.uq.oz.au)
- **15. Jahrestagung der Gesellschaft für Umwelt-Mutationsforschung (GUM), Tierversuche in der Mutations- und Krebsforschung: Notwendigkeit und in vitro Alternativen.** A-Gmunden, 28. August – 1. September 1995. Anmeldung bei Frau Elisabeth Ebli, Toscana Congress, Toscanapark 6, A-4810 Gmunden (Tel. +43-7612-66014, Fax +43-7612-66843)
- **BTS Meeting: In vitro Toxicology.** UK-Oxford, 6.–8. September 1995. Information bei Dr. J. K. Chipman, School of Biochemistry, University of Birmingham, UK (Tel./Fax: +44-21-414-6865)
- **4. Österreichischer internationaler Kongreß über Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen in der biomedizinischen Forschung. Zugleich 2. Jahrestagung der Mitteleuropäischen Gesellschaft für Alternativmethoden zu Tierversuchen (MEGAT).** Universität Linz, A-Linz, 24.–26. September 1995. Anmeldeschluß für Poster: 1. Juni 1995. Ausführliches Tagungsprogramm siehe MEGAT-Nachrichten.
- **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)
- **Organ Function Replacement. XXII Congress European Society for Artificial Organs.** Topics u.a. *Hybrid Liver Support Systems: Organ Replacement with Bioreactors* und *In Vivo and ex Vivo Models for Artificial Organ Research.* D-Berlin, 19.–21. Oktober 1995. Information bei K. Affeld, FU Berlin, Klinikum Rudolf Virchow, Spandauer Damm 130, D-14050 Berlin (Tel. +49-30-30352021, Fax +49-30-3024403)
- **2nd World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences.** NL-Utrecht, 20.–24. Oktober 1996. Information bei FBU Congress Agency, Mrs. Loes Donkers, P.O.Box 80.125, NL-3508 TC Utrecht (Tel +31 30535044)

* Da die „Schränkentrias“ ein nicht so ganz geläufiger Begriff ist, sei hier eine kurze Definition versucht: Artikel 2 (2) des deutschen Grundgesetzes garantiert die umfassende persönliche Freiheit als Teil der dort verankerten Menschenwürde. Dieser Freiheitsbegriff wird durch drei Gegenwerte, eben die sogenannte „Schränkentrias“ eingeschränkt. Dies sind 1. die Individualwerte der „anderen“ Mitmenschen, 2. der moralische Wert des Sittengesetzes und 3. der Gemeinschaftswert der verfassungsmäßigen Ordnung.



sich also in jedem Fall den Normen des allgemeinen Sittengesetzes unterwerfen. Diese Konstruktion, so gut sie vielleicht gemeint ist, wird dem Tierschutz jedoch kaum neue Impulse geben.

Der Philosoph **Bernhard Irrgang** (Dresden) stellte mit seinem Vortrag „Am Ende der Anthropozentrik? Wie unsere Verpflichtungen der Natur gegenüber begründen?“ Fragen, die in den Mittelpunkt der Mensch-Tier-Beziehung zielen. Er gliederte die anthropozentrischen Positionen in vier Ebenen:

1. In der Evolution stellt der Mensch das höchste Wesen dar, er nimmt deshalb eine Sonderstellung in Natur und Schöpfung ein (Anthropozentrismus).
2. Oberstes Ziel allen Strebens ist die Befriedigung der menschlichen Bedürfnisse. Der Nutzen für den Menschen ist der Maßstab des sittlichen Handelns (moderner Anthropozentrismus).
3. Der Mensch ist im Erkennen und Urteilen unfehlbar (methodischer Anthropozentrismus).
4. Anthropozentrismus des sittlich handelnden Menschen (kantianische Ethik). Die sittlich handelnde Person hat einen anderen Status als die von der Handlung betroffenen Lebewesen.

Die weiteren Ausführungen Irrgangs bezogen sich auf die Positionen der konsequentialistischen Ethik (die Folgen rechtfertigen das Tun) und die theontologische Ethik (das Handeln wird durch Verpflichtungen bestimmt), er ging in diesem Zusammenhang auch auf den naturalistischen Fehlschluß ein, was in der Diskussion nicht unwidersprochen blieb: Lothar Samson (Schwyz) gab zu bedenken, daß es auch Naturrechtspositionen gebe, die

der praktischen Vernunft sehr nahe kämen.

Den anthropozentrisch orientierten Denkweisen setzte Irrgang den Entwurf einer Ethik entgegen, der an der Autonomie, den Bedürfnissen und Interessen des Lebendigen orientiert ist und damit Rechte auch für andere Lebewesen zuläßt. Entscheidend sei die ethische Relevanz der Bedürfnisse. Diese wäre bei vielen Bedürfnissen des Menschen nicht gegeben.

Walter Lesch (Fribourg) stellte schließlich „Positionen der (Schöpfungs-)Ethik“ vor. Als katholischer Theologe überraschte er die Zuhörer mit der einführenden Relativierung, mit der Theologie könne nichts gesagt werden, was nicht auch mit anderen vernünftigen Argumenten vorzubringen sei. In bemerkenswerter Offenheit schilderte Lesch die Schwierigkeiten, die einem Theologen im frankophonen Raum den theologischen Zugang zur Tierethik erschweren. Tierschutz würde vielfach als typisch germanisch-angelsächsisches Thema angesehen. Die in der Bibel zu findenden Zitate zur Mensch-Tier-Beziehung empfindet Lesch zwar als wichtig, aber zur Ableitung einer Norm für unser Verhalten gegenüber Tieren untauglich. Es bestünde auch die Gefahr, daß sich die Theologie letztlich in eine Spezialdisziplin der Literaturwissenschaft auflöse. Positionen der Schöpfungsethik, wie sie der Titel des Vortrages versprach, konnten letztlich aus diesem Referat nicht abgeleitet werden.

Den Tag beschloß die Theologin **Gertrude Denninger-Polzer** (Frankfurt) mit einem reich bebilderten kulturhistorischen Abriß der Mensch-Tier-Beziehung: „Das göttliche Tier – der tierische Gott“. Kaum ein Kulturkreis dieser Welt wurde ausgelassen, viel Wissens- und Bedenkenswertes lebendig vorgetragen. Wer weiß schon, daß nach mikronesischen Mythen eine Spinne die Erde erschaffen hat, oder wie Buddha einen fleischhungrigen König zum Vegetarismus bekehrt hat? Oder wer nach alten ägyptischen Darstellungen beim Jüngsten Gericht als Nebenkläger auftritt? Wer wohl?

fpg

Terminkalender

- **4. Fortbildungsveranstaltung „Verminderung der Belastung von Tierversuchen“.** D-Berlin, 22.–23. Mai 1995. Information bei Dr. H. H. Hiller, ZTL, FU Berlin, Krahmerstr. 6, D-12207 Berlin (Tel.: +49-30-7983833, Fax +49-30-7989389)
- **BIOMED 95, Simulations in Biomedicine.** GB-Southampton, 21.–23. Juni 1995. Information bei BIOMED 95, Kongreß-Sekretariat, Wessex Institute of Technology, Ashurst Lodge, Ashurst, Southampton SO4 2AA, UK (Tel.: +44-703-293223, Fax: +44-703-292853, Email: CMI@ib.rl.ac.uk)
- **Eurotox '95. CZ-Prag, 27.–30. August, 1995.** Information bei Czech Medical Association, J. E. Purkyně, P.O.Box 88, Sokolská 31, CZ-12026 Prag 2, Tschechische Republik (Tel.: +42-2-24915195; Fax +42-224216836)
- **14th Annual Conference of the Molecular Graphics & Modelling Society. Daydream Island, Great Barrier Reef, Queensland, Australia, 27. August – 1. September 1995.** Information bei Prof. Peter Andrews, Centre for Drug Design & Development, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia 4072 (Tel.: +61-7-365-1276; Fax: +61-7-365-1990, Email: P. Andrews@mailbox.uq.oz.au)
- **15. Jahrestagung der Gesellschaft für Umwelt-Mutationsforschung (GUM), Tierversuche in der Mutations- und Krebsforschung: Notwendigkeit und in vitro Alternativen.** A-Gmunden, 28. August – 1. September 1995. Anmeldung bei Frau Elisabeth Ebli, Toscana Congress, Toscanapark 6, A-4810 Gmunden (Tel. +43-7612-66014, Fax +43-7612-66843)
- **BTS Meeting: In vitro Toxicology.** UK-Oxford, 6.–8. September 1995. Information bei Dr. J. K. Chipman, School of Biochemistry, University of Birmingham, UK (Tel./Fax: +44-21-414-6865)
- **4. Österreichischer internationaler Kongreß über Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen in der biomedizinischen Forschung. Zugleich 2. Jahrestagung der Mitteleuropäischen Gesellschaft für Alternativmethoden zu Tierversuchen (MEGAT).** Universität Linz, A-Linz, 24.–26. September 1995. Anmeldeschluß für Poster: 1. Juni 1995. Ausführliches Tagungsprogramm siehe MEGAT-Nachrichten.
- **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)
- **Organ Function Replacement. XXII Congress European Society for Artificial Organs.** Topics u.a. *Hybrid Liver Support Systems: Organ Replacement with Bioreactors* und *In Vivo and ex Vivo Models for Artificial Organ Research.* D-Berlin, 19.–21. Oktober 1995. Information bei K. Affeld, FU Berlin, Klinikum Rudolf Virchow, Spandauer Damm 130, D-14050 Berlin (Tel. +49-30-30352021, Fax +49-30-3024403)
- **2nd World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences.** NL-Utrecht, 20.–24. Oktober 1996. Information bei FBU Congress Agency, Mrs. Loes Donkers, P.O.Box 80.125, NL-3508 TC Utrecht (Tel +31 30535044)

* Da die „Schränkentrias“ ein nicht so ganz geläufiger Begriff ist, sei hier eine kurze Definition versucht: Artikel 2 (2) des deutschen Grundgesetzes garantiert die umfassende persönliche Freiheit als Teil der dort verankerten Menschenwürde. Dieser Freiheitsbegriff wird durch drei Gegenwerte, eben die sogenannte „Schränkentrias“ eingeschränkt. Dies sind 1. die Individualwerte der „anderen“ Mitmenschen, 2. der moralische Wert des Sittengesetzes und 3. der Gemeinschaftswert der verfassungsmäßigen Ordnung.

Hinweise für Autoren

Absichten und Ziele von ALTEX sind im Impressum erläutert.

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

Gliederung von Originalbeiträgen:

- Titel – bitte nicht mehr als 20 Wörter (wenn vorhanden: Untertitel in Klammern)
- Alle Überschriften, auch Kapitelüberschriften in Groß/Kleinschreibung
- Autoren mit ausgeschriebenen Vornamen
- Zusammenfassung (deutsch) und Summary (mit englischem Titel)
- Einleitung und Fragestellung
- Material und Methoden (bitte Tiere nicht unter Material aufzählen; Herstellerangaben und Bezugsquellen bitte vollständig angeben)
- Ergebnisse
- Diskussion
- Literatur (siehe extra Hinweis)
- Anmerkungen
- Adresse des Erstautors
- Legenden zu den Abbildungen (müssen ebenso wie die Überschriften der Tabellen auch für sich alleine verständlich sein)
- Tabellen (jeweils eine auf separater Seite, numeriert)
- Abbildungen (jeweils eine auf separater Seite, numeriert)

Beiträge, die nicht Originalbeiträge sind, oder Beiträge aus dem geisteswissenschaftlichen Bereich können nach den Erfordernissen des Themas anders gegliedert sein.

- Abkürzungen müssen bei ihrer ersten Erwähnung im Text erklärt werden. Bei mehr als drei Abkürzungen empfiehlt es sich, ein Abkürzungsverzeichnis anzulegen.
- Allgemeine Abkürzungen wie z.B., ggf., oder ähnliche bitte sparsam verwenden.

Maßeinheiten bitte gemäß dem Internationalen Einheitensystem (SI) verwenden. (Ausnahmen höchstens bei im internationalen Sprachgebrauch noch bevorzugt verwendeten Einheiten wie Å oder bar.) Dezimalzeichen bei Zahlenangaben sollen als Komma geschrieben werden. Gleichungen müssen im Manuskript in einer neuen eigenen Zeile stehen. Handelsnamen und eingetragene Warenzeichen müssen als solche gekennzeichnet sein.

Literaturangaben:

Literaturangaben sollen im Text mit dem Namen der Autoren und dem Veröffentlichungsjahr (in Klammern) gekennzeichnet werden. Bei mehr als zwei Autoren wird nur der Name des Erstautors mit dem Zusatz „et al.“

und der Jahreszahl (in Klammern) angegeben. Ist der Name des zitierten Autors nicht im Text integriert, wird er ebenfalls in Klammern gesetzt, mit einem Komma von der Jahreszahl getrennt. Mehrere Literaturstellen hintereinander können in einer Klammer stehen und werden dann durch ein Semikolon voneinander getrennt. Aus dem gleichen Jahr stammende Veröffentlichungen der gleichen Autoren sollen durch a, b, c unterschieden werden. Vornamen werden immer abgekürzt; Leertaste zwischen den abgekürzten Vornamen. „von“, „van“, „de“ etc. stehen bei Kleinschreibung nach und bei Großschreibung vor dem Nachnamen: z.B. Loon, A. B. van; Van Essen, D.; „jr.“ steht nach dem Vornamen: Müller, S. jr.

Beispiele für Literaturangaben im Text:

In einer Cokultur läßt sich durch LPS ein akuter Zelluntergang induzieren (Hartung, 1991). Tiegs et al. (1989) zeigen, daß Cytokine letztlich die Zellschädigung auslösen. Anderen Autoren gelingt dieser Nachweis ebenfalls (Johnson et al., 1990; Gimbrone und Bevilacqua, 1991). Im Literaturverzeichnis bitte nur die zitierte Literatur in alphabetischer Reihenfolge auführen.

Beispiele:

Artikel aus Zeitschriften:

Drew, A. H. (1927). The action of tumour extracts on tissues in vitro. *Brit. J. exp. Path.* 8, 176–178.

Artikel aus Büchern:

Rosenman, R. H., Swan, G. E. und Carmelli, D. (1988). Definition, assessment, and evolution of the type A behavior pattern. In B. M. Houston und C. R. Snyder (Hrsg.), *Type A behavior pattern – research, theory, and intervention* (8–31). New York: Wiley.

Bücher:

Anderson, J. R. (1989). *Kognitive Psychologie*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.

Die einzelnen Literaturstellen werden durch eine Leerzeile voneinander getrennt.

Tabellen und Abbildungen:

Tabellen und Abbildungen müssen dem Text getrennt beigelegt werden, wobei für jede Tabelle bzw. Abbildung ein gesondertes Blatt zu verwenden ist. Jede Abbildung und jede Tabelle muß mit dem Namen des Erstautors und der Tabellen-/Abbildungsnummer versehen sein.

Jede Tabelle muß eine Überschrift, jede Abbildung eine Legende besitzen. Überschriften und Legenden müssen auch jeweils für sich verständlich sein. (Um eine Abbildung oder eine Tabelle verstehen zu können, soll dem Leser nicht ein Vor- und Zurückblättern im Text zugemutet werden.)

Beispiel:

Abbildung 3: Phototoxizität von L-Histidin im 3T3 NRA-Test

Tabelle 4: UV-Faktoren für 15 Stoffe, bei denen in Abwesenheit von UV-A-Strahlung 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 mitteilen.

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.