Gedanken zur Problematik des Tierversuches und praktische Lösungsansätze

Jürg Meier
Pentapharm AG, 4002 Basel

Zusammenfassung

Mangelnde nationale und internationale Harmonisierung von Gesetzesvorschriften bilden eine politische Dimension, die in der öffentlichen Diskussion um die Tierversuchsproblematik zu wenig Beachtung findet. Im Bereich biomedizinischer Forschung erweisen sich drei Lösungsansätze als erfolgversprechend: Studenten biomedizinischer Fachrichtung sollten zu einer tierschutzbezogenen AUSBILDUNG verpflichtet werden; die FINANZIELLE UNTERSTÜTZUNG von Forschungsvorhaben durch Stiftungen und Fonds sollte auch von einer Begründung der geplanten Tierversuche abhängig gemacht werden; wissenschaftliche ZEITSCHRIFTEN sollten ethische Richtlinien in ihre "Instructions for authors" aufnehmen und deren Einhaltung durch die Mitglieder des "Editorial Board" überwachen lassen.

Summary: "Problems of animal experimentation - reflections and practical approaches"

The discrepancy often seen even in national legislations and their lacking international harmonization form a political problem often neglected in the public discussions on animal experiments. Three proposals might be successful aproaches to reduce, refine and replace animal experiments in biomedical research: At the University level, all students dealing with biomedical science should be obliged to follow an EDUCATION in animal protection and welfare; FINANCIAL GRANTS should only support those research projects which include comments showing that the animal experiments under consideration are essential; SCIENTIFIC JOURNALS should include ethical guidelines to be followed in their "Instructions for authors" and these guidelines being supervised by the members of the editorial board.

Einleitung

Die öffentliche Diskussion über die Problematik von Tierversuchen führte in den letzten Jahren zu einer beträchtlichen Verminderung der benötigten Versuchstiere vor allem in der Privatindustrie. Zudem werden neue Alternativmethoden im Sinne der 3 R (Reduction, Refinement, Replacement) zunehmend verfügbar (1). Während ethische und wissenschaftliche Fragestellungen vorrangig diskutiert werden, scheint mir, dass der politischen Problematik, die dem Tierschutzgedanken hemmend im Wege steht, viel zu wenig Beachtung geschenkt wird. Nach einer kurzen Stellungnahme zur Ethik-Diskussion wird am Beispiel der Anforderungen zur Produktesicherheit diese politische Problematik erörtert. Schliesslich werden drei pragmatische Lösungsansätze vorgestellt, die dem Tierschutzgedanken im Bereich wissenschaftlicher Grundlagenforschung Rechnung tragen.

Zur Ethik-Diskussion

Zweifellos wird die Problematik des Tierversuches viel intensiver und heftiger diskutiert als andere Arten der Tiernutzung. Diese Tatsache zu beklagen kann jedoch nicht Aufgabe desjenigen Naturwissenschaftlers sein, der Tierversuche durchführt, denn jeder trägt zunächst die ethische Verantwortung für sein persönliches Tun. Wer das wohl aktuellste deutschsprachige Werk zur Tierversuchsproblematik (2) durcharbeitet, stellt deshalb auch fest, dass der ethischen Fragestellung besonders viel Raum gewidmet ist. Diese Ethik-Diskussion ist wichtig, richtig und ihre Fortsetzung wünschenswert. Zweierlei möchte ich jedoch hierzu bemerken: erstens gibt es, wie schon ZBINDEN (3) anführt, "die" Ethik an sich gar nicht, und der Ethiker verfügt zur Durchsetzung seiner Anliegen über keinerlei Machtmittel. Zweitens fände ich wünschenswert, wenn sich die Fachleute der Ethik etwas mehr um die Sache und etwas weniger um die eigene Profilierung bzw. die Durchsetzung ihrer "persönlichen Ethik" bemühen könnten. Wer, wie etwa PRAETORIUS (4), diejenigen Kollegen, die eine der Komplexität der Sache angepasste, differenzierte Haltung einnehmen, mit dem Etikett des "Hofethikers" abstempelt, dient der Sache kaum und muss sich der Frage stellen, ob er/sie den andernorts (5) erwähnten Anforderungen an eine "Kommunikationsethik" persönlich genügt.

Welches sind denn die Aufgaben, welche die Ethiker im Zusammenhang mit der Tierversuchsproblematik übernehmen könnten? Ich sehe ihre Rolle vornehmlich darin, auf pädagogischer Ebene zu wirken, indem sie versuchen, das Bewusstsein der betroffenen Wissenschaftler für jegliches Leiden zu schärfen, das Tiere unseretwegen zu erdulden haben.

Zur Problematik der Produktesicherheit

Mittlerweile sind etliche Alternativmethoden soweit etabliert, dass manche, etwa im Bereich der toxikologischen Sicherheitsprüfungen (z.B. LD50, Draize-Test), von den Behörden einiger Länder nicht nur akzeptiert, sondern gegenüber den herkömmlichen Testsystemen bevorzugt werden (vgl. 1). "The easy way out...i.e. to conduct toxicity studies always according to the most demanding national guidelines,...will, in the future, often not be possible" (6) wird möglicherweise eines Tages wirklich Tatsache; bis auf weiteres dürfte dies jedoch "der" gangbare Weg international tätiger Unternehmen bleiben, und es ist zur Zeit unvorstellbar, dass eine nationale Behörde, die alternative Methoden akzeptiert, eine herkömmliche, im Ausland legal durchgeführte und dort auch gesetzlich geforderte Untersuchung nicht annehmen wird. Solange selbst weitherum akzeptierte Richtlinien wie etwa die "OECD Guidelines for Testing of Chemicals" nur gerade Empfehlungen darstellen, die die einzelnen Vertragsländer anwenden können, nicht aber explizit anwenden müssen, besteht stets die Gefahr, dass aus politischen Gründen mehr Tierversuche durchgeführt werden als unerlässlich sind. Nationale und damit politische Interessen können also über das Wohl der Tiere gestellt werden, und dies wird auch in naher Zukunft dazu führen, dass die strengste gesetzliche Anforderung, selbst wenn sie wissenschaftlich fragwürdig ist, die wahrscheinlichste Methode der Wahl bleibt. Ich bin geneigt, diese Art von auftretenden Problemen als die "weltpolitische Dimension" der Tierversuchsproblematik zu bezeichnen.

An einem Beispiel aus dem Kosmetikbereich lässt sich aber auch die "innenpolitische Dimension" aufzeigen. Das revidierte bundesdeutsche Tierschutzgesetz verbietet Tierversuche, die u.a. der Entwicklung von dekorativen Kosmetika dienen. Hersteller von Kosmetika sind aber ebenso an das Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz (LMBG) vom 1.1.1975 gebunden, wel-

ches in Paragraph 24 verbietet, "..kosmetische Mittel ... herzustellen oder zu behandeln, dass sie bei bestimmungsgemässem oder vorauszusehendem Gebrauch geeignet sind, die Gesundheit zu schädigen". Diese strikte Forderung nach einer "gesundheitlichen Unbedenklichkeit" macht - anders als bei Arzneimitteln - für kosmetische Mittel eine sehr viel strengere Bewertung des "Nutzen-Risikos" notwendig. In der BRD bedeutet dies, dass "Art und Umfang der durchzuführenden Prüfungen von Kosmetik-Grundstoffen oder Wirkstoffen in kosmetischen Mitteln im Prinzip nicht von den anerkannten Grundsätzen, die für die Arzneimittelprüfung Gültigkeit haben, abweichen dürfen" (7). Die Tatsache, dass in der Schweiz für kosmetische Mittel "...lediglich eine Abklärung von möglichen toxikologischen Wirkungen der besagten Bestandteile durchzuführen..." ist, und dass vor Erteilung einer allfälligen Bewilligung im "..Einzelfall eine Interessenabwägung vorzunehmen..." sei (8), ist zur Lösung des Zielkonfliktes, der sich aus den sich widersprechenden Gesetzesvorschriften in der BRD ergibt, wohl wenig hilfreich. Schliesslich hält ein schweizerisches Rechtsgutachten mit dem Titel "Der Begriff des unerlässlichen Masses im Tierversuch" unter Bezug auf Kosmetika fest: "...Der Unerlässlichkeitstest verlangt hier, dass von einem gewissen Punkte an diese Versuche nicht mehr am Tier, sondern am Menschen durchzuführen sind, denn es geht letztlich meist um seine Gesundheit. So darf sicherlich in den Fällen, in denen es sich um Risiken handelt, die der Mensch freiwillig eingeht (z.B. Rauchen), gefordert werden, dass der Mensch einen grösseren Teil des Risikos trägt." (9). Diese Rechtsauslegung steht dem bundesdeutschen LMBG entgegen. Allerdings sei darauf hingewiesen, dass kosmetische Mittel auch in der Schweiz eine Zusammensetzung aufweisen müssen, die sich bei sachgemässer Anwendung nicht gesundheitsschädlich auswirken kann (Art. 467, Absatz 2 der Lebensmittelverordnung). Der Ausweg aus solchen Zielkonflikten liegt in der Regel darin, dass man entsprechende Sicherheitsprüfungen im Ausland durchführen lässt. Dies liegt nicht im Sinne des Tierschutzgedankens. Es scheint mir aber zumindest verständlich, dass derjenige, der das Haftpflichtrisiko trägt, sich entsprechend absichern möchte. "Ausländische Vorschriften, die weitergehende Anforderungen als die Eidgenössische Lebensmittelverordnung enthalten, bilden keinen Grund für eine Bewilligungserteilung bzw. -erneuerungen" (8). Mit solchen Richtlinien wird der nationalen Gesetzgebung Genüge getan. Ist damit aber - abgesehen von einer Signalwirkung - dem Tier geholfen?

Die Tierschutzgesetzgebung kann, auch und gerade auf dem Gebiet des Tierversuchswesens, nur international harmonisiert einen effektiven Beitrag zum Wohl der Tiere leisten. Die hier am Beispiel der Kosmetika aufgezeigte Problematik liesse sich auch im Pharma- oder Chemikalienbereich aufzeigen. Man kann nicht erwarten, dass solcherart politische Probleme von den beteiligten Naturwissenschaftlern gelöst werden. Es geht darum, "die Komfort- und Sicherheitsansprüche" unserer Gesellschaft "kritisch zu überdenken und in manchen Bereichen wohl auch einzuschränken" (10). Auch hier sind die Ethiker gefordert.

Drei Lösungsansätze

Wie steht es aber im Bereich der Grundlagenforschung, die sich im allgemeinen weniger von solchen Problemen betroffen sieht? Unlängst wurde am Beispiel der "International Society on Toxinology" (IST) und deren Zeitschrift "Toxicon" eine Untersuchung über Art und Umfang der durchgeführten Tierversuche veröffentlicht (11). Da sich der Wissenschaftszweig "Toxinologie" mit der Erforschung toxischer Substanzen befasst, welche von lebenden Organismen produziert bzw. akkumuliert werden, stehen Untersuchungen zur akuten Toxizität naturgemäss im Vordergrund. Der Anteil an LD50-Versuchen war zwischen 1980 und 1985 mit etwa einem Viertel aller in "Toxicon" veröffentlichten Experimente zur akuten Toxizität sehr hoch. Es scheint mir wichtig, die in jenem Artikel angeführten Lösungsansätze im folgenden zu wiederholen und zu kommentieren.

Lösungsansatz 1: AUSBILDUNG

Der Ausbildung im Universitätsbereich kommt eine hervorragende Bedeutung zu. Interdisziplinäre Lehrveranstaltungen, wie sie etwa in Basel ("Tierversuche: Gesetzliche Grundlagen, Praxis und Alternativen") und Zürich (vgl. 2) angeboten werden, gehören meines Erachtens an allen schweizerischen Hochschulen mit philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultäten etabliert und für Studenten mit biomedizinischer Fachrichtung zum Obligatorium erklärt. Ich bin der Meinung, dass jeder biomedizinisch ausgebildete Naturwissenschaftler, der eine Universität verlässt, sich über

Grundkenntnisse betreffend die mehr als 100 Gesetzeserlasse, in denen das Schweizer Tierschutzrecht geregelt ist, ausweisen sollte (vgl. 12).

Besonders gefordert sind auch die akademischen Lehrer, ist doch deren Vorbildfunktion nicht zu unterschätzen. Kritische Bemerkungen zu den im eigenen Forschungsbereich durchgeführten Tierversuchen, ja selbst Argumente, warum ein gegebenes Versuchsmodell zur Anwendung kam, helfen den unerfahrenen Studenten, sich in die Problematik "hineinzuleben".

Lösungsansatz 2: FINANZEN

Wie gross ist eigentlich die oft kritisierte "Forschungsfreiheit"? Vom selten diskutierten Finanzaspekt her betrachtet, ist sie doch in weiten Bereichen eingeschränkt. Im wirtschaftlich ausgerichteten Industrieunternehmen unterliegen die Forschungsvorhaben weitgehend der Kosten-Nutzen-Analyse. Im Bereich der Hochschulforschung ist die Mittelbeschaffung oft an die Genehmigung der Projekte durch externe Geldgeber (Nationalfonds, diverse Stiftungen) geknüpft. Gerade in diesen Fällen sind in der Regel detaillierte Gesuche einzureichen, die Begründungen über den Sinn und die Ziele des geplanten Forschungsvorhabens enthalten müssen. Die Genehmigungspolitik des Schweizerischen Nationalfonds etwa, die eine Geldvergabung von einer kantonalen Bewilligung für die geplanten Tierversuche abhängig macht, scheint mir ein wichtiger Schritt in die richtige Richtung zu sein. Es bleibt die Frage, ob nicht ein entsprechender Punkt in den Gesuchsformularen (etwa: "Warum sind die geplanten Tierversuche für das Erreichen des Forschungszieles unerlässlich?") dem Aspekt des Tierschutzes zusätzliches Gewicht verleihen würde. Sämtliche Stiftungen und weitere Geldgeber sollten ihre finanzielle Unterstützung von Forschungsvorhaben auch von solchen Fragen abhängig machen.

Lösungsansatz 3: PUBLIKATIONEN

Eine der sichtbaren Früchte wissenschaftlicher Tätigkeit liegt in der Publikation der erhaltenen Ergebnisse in wissenschaftlichen Zeitschriften. Das eingereichte Manuskript wird zunächst darauf geprüft, ob es im Einklang mit den "Instructions for authors" ist und wird dann in der Regel zwei Mit-

gliedern des "Editorial Board" zur kritischen Durchsicht gesandt. Falls beide "Referees" die Veröffentlichung empfehlen, wird die Publikation schliesslich angenommen. Meist liegt zwischen dem Zeitpunkt des ersten Einreichens des Manuskriptes und der Annahme durch den Herausgeber eine Phase, in der das Manuskript unter Berücksichtigung der eingegangenen Kritik überarbeitet wird. Im Jahre 1984 hat die bereits erwähnte IST eine Kommission eingesetzt, die ethische Richtlinien zur Durchführung von Tierversuchen in der toxinologischen Forschung ausarbeitete. Nun sind solche Richtlinien heute als Ehrenkodizes von verschiedenen wissenschaftlichen Gesellschaften formuliert worden. Die von IST erarbeiteten Richtlinien (siehe Anhang) wurden von der Mitgliederversammlung im Jahre 1985 aber nicht nur genehmigt, sondern sie bilden seither einen integrierten Bestandteil der "Instructions for authors" der Zeitschrift "Toxicon". Ferner sind die Mitglieder des "Editorial Board" gehalten, zu jedem Manuskript die Frage "Are appropriate ethical standards for the experimental use of live animals followed?" zu beantworten. Obwohl die praktische Durchsetzung dieser ethischen Richtlinien durch die Mitglieder des "Editorial Board" noch nicht vollauf befriedigt, wurden in der Zwischenzeit doch schon etliche Arbeiten aus ethischen Gründen abgelehnt. Ich bin der Meinung, dass solche Grundsätze zur Durchführung von Tierversuchen als Bestandteil von "Instructions for authors" wissenschaftlicher Zeitschriften viel bewirken können. Erstaunlich ist nur, dass sich bis heute die wenigsten wissenschaftlichen Zeitschriften einen solchen Rahmen gegeben haben.

Ausblick

Ich erachte es als selbstverständliche moralische Verpflichtung jedes tierexperimentell tätigen Naturwissenschaftlers, sich die Frage nach der Unerlässlichkeit seiner geplanten Versuchsvorhaben stets neu zu stellen und entsprechend zu handeln. Von den Ethikern wünsche ich mir, dass sie sich weiterhin kritisch mit unserer Arbeit auseinandersetzen. Darüber hinaus hoffe ich, dass sie sich vermehrt dafür einsetzen, die ganze Problematik weiten Bevölkerungskreisen bewusst zu machen. Den zuständigen Behörden wünsche ich Erfolg bei dem schwierigen Unterfangen, nationale Vorschriften international so zu harmonisieren, dass sie - auch - dem Tierschutz

helfen. Schliesslich, so denke ich, wird die Frage nach der Vertretbarkeit von Tierversuchen weitgehend von der künftigen Entwicklung gesellschaftlicher Wertvorstellungen beantwortet werden müssen.

Literatur

[1] STÖCKLIN, S. : Alternativmethoden zum Tierversuch in der Toxikologie. Stiftung Fonds für versuchstierfreie Forschung, Zürich, 88 Seiten (1990).

[2] REINHARDT, C.A. (Herausgeber) : Sind Tierversuche vertretbar? Beiträge zum Verantwortungsbewusstsein in den biomedizini schen Wissenschaften. Verlag der Fachvereine an den schwei zerischen Hochschulen und Techniken, Zürich,209 Seiten (1990).

[3] ZBINDEN, G. : Biomedizinische Forschung und Tierversuche. In [2], 93-104 (1990).

[4] PRAETORIUS, I. : Die gesellschaftliche Rolle der Ethik - am Beispiel der Tierversuche. In [2], 63-72 (1990).

[5] TEUTSCH, G.M. : Der Tierversuch, ein Sonderfall im Tierschutz. In [2], 9-22 (1990).

[6] ALDER, S.; ZBINDEN, G. : National and International Drug Safety Guidelines. 1988 Edition. MTC Verlag, Zollikon, 199 Seiten (1988).

[7] LÜPKE, N.P. : Wirkstoffe in der Kosmetik - aus der Sicht des Toxikologen. Concept Memo Script, Heidelberg, 86 - 91 (1985).

[8] BUNDESAMT FÜR VETERINÄRWESEN : Richtlinien für die Bewilligung von Tierversuchen für die Prüfung von kosmetischen Mitteln. (Br/re 800.116.14), Bern, 4 Seiten (1985).

[9] VON GREYERZ, C.; TEUTSCH, G.M. : Der Begriff des unerlässlichen Masses im Tierversuch. Vereinigung Aerzte gegen Tierversuche, Zürich (1982).

[10] BERNHARD,H.P. : Produktesicherheit - Anspruch und Wirklichkeit. In [2], 89 - 92 (1990).

[11] MEIER, J.; STOCKER, K. : On the significance of animal experiments in toxinology. Toxicon 27, 91 - 104 (1989).

[12] GOETSCHEL, A.F : Erlass-Sammlung zum Schweizer Tierschutz recht. Paul Haupt, Bern, 714 Seiten (1987).

ANHANG: Ethische Richtlinien als Bestandteil der "Instructions for contributors to Toxicon" (Toxicon 28, 1-12, 1990)

9.3. *Ethical principles.*

9.3.1. Out of respect for all life, each scientist must include in his experimental design consideration of the necessity to protect the animals under his care.

9.3.2. Since some experiments on whole animals are essential in order to study the mode of action of toxins *in vivo*, the scientist must be allowed to use a necessary number of animals for research purposes, but must never be found to abuse the right to do such experiments.

9.3.3. The scientist must consider at the outset whether the aims of a particular experiment justify the use of whole animals.

9.3.4. Respect for life requires that the number of animals used be kept to the necessary minimum.

9.4. *Ethical requirements on the allowance of animal experiments.*

9.4.1. Animal experiments designed to lead to the saving of life or to improving the health of man or other animals are ethically justifiable.

9.4.2. Animal experiments are also justifiable on ethical grounds if there is a high probability that they will lead to a contribution to knowledge.

9.4.3. Experiments that cause substantial pain to an animal are justified only if the information gained is likely to be of direct relevance and value to the well-being of man or other animals. *No animal must be allowed to suffer prolonged or extreme pain.* The experimenter is responsible for terminating such experiments humanely.

9.4.4. Animal experiments should not be carried out if sufficiently accurate and feasible alternatives are available.

9.4.5. Without well-founded reasons, members of the Society are advised not to repeat animal experiments already performed in a competent manner.

9.5. *Ethical requirements on the performance of animal experiments.*

9.5.1. It is an ethical necessity to obtain a maximum amount of new scientific information using a minimum of animal experiments.

9.5.2. The scientist should provide experimental animals with the best available maintenance conditions before, during and after the experiment.

9.5.3 Whenever possible, pain-causing tests must be carried out under local or general anaesthesia. General anaesthesia shall be obligatory in experiments involving the use of curareform neuromuscular blocking agents.

9.5.4 Pain-causing experiments must be carried out in such a way that the intensity and duration of the pain are minimal, consistent with achieving the objective of the experiment. If an animal at any time during an experiment is found to be suffering severe pain which is likely to endure, such animal shall forthwith be painlessly killed.

9.5.5. Test animals should ideally be obtained from special authorised breeding units. Wild animals can be used for animal experiments only in special cases and for definite reasons.

9.5.6 Animals that are likely to suffer as a consequence of experiments having been performed on them should be humanely killed at the end of the experiment or at any time that the animal shows unacceptable suffering.

9.6. *Special requirements for* LD_{50} *determinations and other acute toxicity tests.*

9.6.1. LD_{50} determinations are essential for standardization of antivenoms and venoms of natural origin.

9.6.2. The results of LD_{50} experiments may vary greatly according to the type of the toxin or venom to be tested, to the species, origin, sex, weight and health state of the test animal and to the application mode. Therefore, the absolute numbers obtained from LD_{50} determinations are only of limited scientific value.

9.6.3. About 30 animals may be needed to establish an acceptably accurate value of the LD_{50}, but with the use of as few as 12 animals a value that is within a factor of 2 of the value obtained with 30 animals may be established. Information of this degree of accuracy is adequate for most purposes. Determination of LD_{50} values purely for the purposes of publication of the characterization of toxic materials cannot be justified on ethical grounds. A much broader definition of degree of toxicity should be sought, the measurement of which does not entail the sacrifice of large numbers of animals.

9.6.4. All LD_{50} determinations and similar acute toxicity tests should include observations on animal behaviour, survival times and, whenever possible, pathological examinations of the experimental animals.

9.6.5. Instruction of advanced studies in toxicity testing should include ethical considerations and should be restricted to those students intending to specialise subsequently in this area of research.

9.7. *Publication of papers in the journal* Toxicon.

9.7.1. These general ethical guidelines are the ethical standards required for every paper submitted for publication in *Toxicon*.

9.7.2. Every paper dealing with animal experiments must include in the 'Material and Methods' section descriptions of species, strain, total number of animals, sex and weight range of the experimental animals used, as well as route of application and solvents used for dissolving the venoms or toxins under investigation. If anaesthetics have been used, their dose and application route must also be described.

9.7.3. Papers which do not meet these ethical standards will be rejected by the editors.

9.8. *Conclusion.* It is the responsibility of experimenters to see that they and their assistants obey the laws concerning animal experimentation of the country in which the experiments are performed, since breaking the law will provoke the demand for more stringent legislation.

The Society furthermore expects that:

9.8.1. each member feels morally responsible for the justification, planning and performance of experiments in his laboratory, including the tasks allocated to more junior personnel;

9.8.2. each member follows these guidelines in his field of activity;

9.8.3. each member supports all possible measures for limiting the number of animal experiments, provided that human or other animal life is not thereby put at risk and that advances in scientific knowledge are not thereby jeopardized;

9.8.4. each member supports the development of new experimental methods that could reduce or eliminate pain suffered by experimental animals.

DAS HAUPTPROBLEM DER TIERVERSUCHE