



## Alternativen zu Tieren bei Toxizitätstests

von Alan M. Goldberg und John M. Frazier

Im vergangenen Jahrzehnt ist die Verwendung von Tieren in der Toxikologie mehr und mehr zu einem Problem geworden. Tierschützer empörten sich über die Leiden von Millionen von Tieren, und für die Industrie, die Chemikalien auf den Markt bringt, wurde der Kosten- und Zeitaufwand allmählich sehr hinderlich. Aus diesen Gründen haben Toxikologen angefangen, nach möglichen Alternativen zu suchen. Das führte zum Aufbau der *In vitro*-Toxikologie als neuer Forschungsrichtung. Heute verstehen die Forscher viel mehr vom Verlauf toxikologischer Prozesse als früher. Sie sind auf Tod oder Krankheit von Tieren als Endpunkte für ihre Untersuchungen nicht mehr angewiesen. Fortschrittliche Zell- und Gewebetechniken sowie neue analytische Methoden ermöglichen es den Wissenschaftlern, toxische Prozesse mit grosser Genauigkeit und Gründlichkeit auf der zellulären Ebene zu verfolgen.

Jedoch stehen diesen Anstrengungen noch viele Hindernisse im Wege. Einige davon sind technischer Natur: Einzeln oder kombiniert können *in vitro*-Tests zurzeit die Komplexität der Vorgänge im lebenden Tier auch nicht annähernd ermitteln. Andere Barrieren sind bürokratischer Art. Bis jetzt existieren für die Anerkennung von *in vitro*-Methoden keine Rahmenbedingungen.

Mit den heute üblichen Tierversuchen muss für die toxikologische Charakterisierung einer einzigen Chemikalie sehr viel Zeit und Geld aufgewendet werden. Die Entwicklung einer neuen chemischen Substanz kostet schätzungsweise zwischen 500 000 und 1,5 Millionen Dollar. Das Testen nimmt zwei bis drei Jahre in Anspruch und erfordert Tausende von Tieropfern.

Billigere und einfachere Gifttests bringen also offensichtlich Vorteile, aber es wird auch sehr schwierig sein, eine Testbatterie mit *in vitro*-Verfahren aufzubauen, die es ermöglicht, ein ebenso umfassendes Screening durchzuführen wie mit Tiertests. Derzeit können Fortschritte bei etwa einem halben Dutzend Testtypen für bestimmte Bereiche ausgemacht werden.

Auf dem Gebiet der *Genotoxizität* wurde bis jetzt am längsten und fundiertesten geforscht. Zur Genotoxizität gehören Untersuchungen über verschiedene Typen von Genmutationen und Chromosomenschäden durch Chemikalien. Gegenwärtig finden Zellkulturtests bei genotoxischen Screeningverfahren Verwendung. Sie können aber den Tierversuch nicht ersetzen, wenn es darum geht, chronische Wirkungen festzustellen.



Ein wichtiger Forschungsbereich ist auch die *Zytotoxizität*. Einfach ausgedrückt: In der Zellkultur lässt sich feststellen, ob eine Chemikalie zu Zellschädigungen führt oder den Zelltod bewirkt. Darüber hinaus wurden auch *in vitro*-Tests entwickelt, um spezielle Eigenschaften einer Substanz zu erproben, beispielsweise ob sie geeignet ist, Tumorzellen zu töten. Mit Zytotoxizitätstests lässt sich die allgemeine Giftigkeit eines Stoffes zwar bestimmen, hingegen sind gewebsspezifische Aussagen nur in Grenzen möglich. Da der Zelltod ein wesentliches Merkmal zur Feststellung der Schleimhautverträglichkeit (Augenirritation) ist, sind auf diesem Gebiete ebenfalls gute Voraussagen möglich. Im Center for Alternatives der Johns Hopkins University (Baltimore) wurden mehr als 30 *in vitro*-Systeme identifiziert, die sich zur Bestimmung der Augenirritation eignen könnten.

Zur Abklärung der organspezifischen Toxizität müssen die entsprechenden Zell-Linien kultiviert und getestet werden. Fortschritte wurden beim *in vitro*-Screening der Leber-, Blut-, Nieren-, Lungen- und Nerventoxizität erzielt. Besonders weit entwickelt ist die Kultivierung auch von menschlichen Zellen, Geweben und Gewebsschnitten aus der Leber. Mit diesen Methoden kann zumindest die Zahl der benötigten Versuchstiere herabgesetzt werden. Aus zwei bis drei Tieren lassen sich genügend Leberzellen gewinnen, um Untersuchungen durchzuführen, die normalerweise 20 bis 40 Tiere benötigen.

Fortschritte wurden bei der Entwicklung von *in vitro*-Methoden zur Evaluation der *Teratogenität* erzielt. Der Schlüssel zur Prüfung der Teratogenität liegt im Aufspüren der Beziehung zwischen toxikologisch relevanten *in vitro*-Antworten und den komplexen Antworten im sich entwickelnden Organismus, insbesondere im menschlichen Fötus. Viele der gegenwärtigen Alternativmethoden bleiben aber auf den ganzen Organismus angewiesen. Sie rangieren von niederen Tierarten wie Polypen und Fruchtfliegen bis zum Frosch- und Nagerembryo. Doch mit allen diesen Methoden lassen sich nur in beschränktem Umfang Voraussagen über die Teratogenität beim Menschen machen.

In einigen Fällen können *mathematische* und *Computermodelle* in *in vitro*-Tests mit zusätzlichen Informationen ergänzen. Mathematische Pharmakokinetik-Modelle helfen den Toxikologen schon heute, wenn es darum geht, aufgrund von *in vitro*-Daten die *in vivo*-Toxikokinetik abzuschätzen. Mit computerunterstützten Struktur-Aktivitäts-Analysen versucht man, aufgrund der toxikologischen Antworten die Eigenheiten der Molekularstruktur in der Testsubstanz aufzuklären.

*Toxikokinetische* und *toxikodynamische Effekte* können hingegen kaum noch *in vitro* erfasst werden.



Ein weiteres ungelöstes Problem sind die Experimente mit Humanzellkulturen. Gegenwärtig können noch nicht alle Humanzellen in der Glasschale gezüchtet werden. Einige Zelltypen differenzieren in vitro. Zudem sind Humanzellen nicht unbeschränkt erhältlich. Hingegen fallen bei Versuchen mit menschlichen Zellen die Probleme mit Speziesunterschieden weg.

Es braucht Zeit, die Probleme zu lösen, die die Einführung einer neuen Technik zunächst behindern. Ebenso braucht es Zeit, einer neuen Technologie Anerkennung zu verschaffen, wenn sich die etablierte Technologie auf 50 bis 60 Jahre Erfahrung und einen Fundus von empirischen Daten abstützen kann. Bevor eine neue Methode in die toxikologische Abklärung einbezogen wird, muss sie validiert werden. Doch im Gegensatz zu einer weit verbreiteten Meinung müssen in vitro-Tests nicht gängige in vivo-Versuche ersetzen können. Sie können zur Risikoabschätzung von Chemikalien bereits jetzt eingesetzt werden, beispielsweise zur Identifizierung der harmlosen Chemikalien, so dass nurmehr diese am Versuchstier geprüft werden müssen. Dadurch können Tiere eingespart oder mindestens geschont werden. Ebenso erspart man sich damit Zeit und Geld. Es ist ermutigend, dass einige Unternehmen diesen Weg bereits beschritten haben.

(Aus "Scientific American", August 1989, Vol. 261, Nr. 2, zusammengefasst und übersetzt von Susi Goll, FFVFE)

#### Kommentar der Redaktion:

Der Artikel "Alternativen zu Tieren in der Toxikologie" wird in Deutsch und ungekürzt in der Dezemberausgabe der Zeitschrift "Spektrum der Wissenschaft" erscheinen. Wir möchten der Redaktion für diese Weitsicht gratulieren. Die beiden Autoren haben Pionierarbeit geleistet und ethische Argumente in die Toxikologie eingebracht. Goldberg und Frazier suggerieren aber, dass nur "Tierschützer" den übermäßigen und nicht immer unerlässlichen Tierverbrauch beanstanden würden. Dies diskreditiert integre Wissenschaftler in Forschung und Produktion auf un gerechtfertigte Weise. Wenn nämlich eine wachsende Anzahl Naturwissenschaftler auch auf dem Gebiet des Tier- und Lebensschutzes laut sagen darf, dass eine ethisch motivierte Zielsetzung der einzige Weg zu einem wirklich erfolgreichen Leben ist (welches nicht anhand der Zahl von Publikationen oder ähnlichem zu messen ist...), dann wird das endlose Hick-Hack zwischen Tierrechts-Aktivisten und Wissenschaftlern bald beigelegt sein.