

Alternativen zum Tierversuch

Fred Lembeck

Bearbeitet von

E. Beubler

A. Bucsics

R. Czok

H. Denk

R. Gamse

D. Henschler

M. Holzbauer-Sharman

P. Holzer

U. Holzer

W. H. Hopff

H. Juan

R. Kilches

W. Kobinger

H. Kopera

F. Lembeck

U. Losert

H. Marquardt

J. G. Meingassner

D. Neubert

H. Obenaus

W. Paukovits

G. Raberger

A. Saria

B. Schmid

R. Schulte-Hermann

H. H. Sedlacek

D. F. Sharman

G. Skofitsch

P. Skrabanek

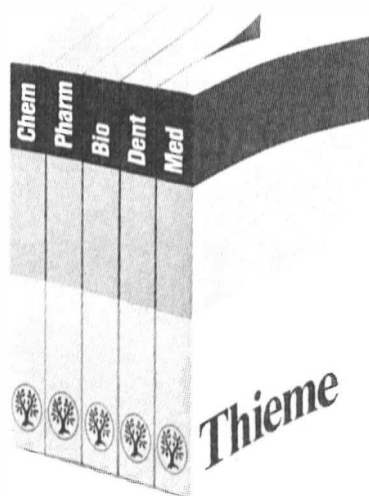
H. A. Tritthart

G. Wick

N. Zacherl



Thieme



Flexible Taschenbücher



Georg Thieme Verlag
Stuttgart · New York

– Eine kleine Auswahl –

Alexander/Raettig · Infektionskrankheiten · 3. Auflage · DM 39,—

Ariëns/Mutschler/Simonis
Allgemeine Toxikologie · DM 16,80

Barthels/Poliwoda · Gerinnungsanalysen · 3. Auflage · DM 29,80

Beyermann · Chemie für Mediziner
6. Auflage · DM 29,80

Burck · Histologische Technik
5. Auflage · DM 16,80

Dold/Sack · Praktische Tumorthherapie · 3. Auflage · DM 39,—

Heinrich · Psychopharmaka
in Klinik und Praxis · 2. Auflage
DM 16,80

Hellenthal · Physik
3. Auflage · DM 29,80

Jäger · AIDS · DM 33,—

Jaenecke · Antikoagulantien- und
Fibrinolysetherapie · 3. Auflage
DM 19,80

Kaiser · Hormonbehandlung
in der gynäkologischen Praxis
6. Auflage · DM 22,80

Keller · Immunologie und Immun-
pathologie · 3. Auflage · DM 33,—

Köhnlein u. a. · Erste Hilfe
8. Auflage · DM 18,80

Lenz · Medizinische Genetik
6. Auflage · DM 29,80

Preisänderungen vorbehalten

Lindner · Toxikologie der Nahrungs-
mittel · 3. Auflage · DM 29,80

Miehle · Medikamentöse Therapie
rheumatischer Krankheiten · DM 34,—

Rafaelsen u. a. · Psychopharmaka
DM 12,80

Schley · Medikamentöse Therapie
der Herz- und Gefäßkrankheiten
2. Auflage · DM 36,—

Schou · Lithium-Behandlung der
manisch-depressiven Krankheit
2. Auflage · DM 12,80

Schumann · Histopathologie
DM 29,80

Senn u. a. · Checkliste Onkologie
DM 36,—

Silbernagl/Despopoulos · Taschen-
atlas der Physiologie · 2. Auflage
DM 26,80

Spiess · Impfkompodium
3. Auflage · DM 36,—

Werner/Ruppert · Praktische
Allergiediagnostik · 4. Auflage
DM 26,80

Wiesmann · Medizinische Mikro-
biologie · 6. Auflage · DM 29,80

Zollinger · Pathologische Anatomie
In zwei Bänden

Band I: Allgemeine Pathologie
5. Auflage · DM 26,80

Band II: Spezielle Pathologie
5. Auflage · DM 33,—

Alternativen zum Tierversuch

Alternativen zum Tierversuch

Herausgegeben von Fred Lembeck

Bearbeitet von

E. Beubler	R. Kilches	A. Saria
A. Bucsics	W. Kobinger	B. Schmid
R. Czok	H. Kopera	R. Schulte-
H. Denk	F. Lembeck	Hermann
R. Gamse	U. Losert	H. H. Sedlacek
D. Henschler	H. Marquardt	D. F. Sharman
M. Holzbauer-Sharman	J. G. Meingassner	G. Skofitsch
P. Holzer	D. Neubert	P. Skrabanek
U. Holzer	H. Obenaus	H. A. Tritthart
W. H. Hopff	W. Paukovits	G. Wick
H. Juan	G. Raberger	N. Zacherl

19 Abbildungen



1988

Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

*CIP-Titelaufnahme
der Deutschen Bibliothek*

Alternativen zum Tierversuch /
hrsg. von Fred Lembeck. Bearb.
von E. Beubler ... – Stuttgart ;
New York : Thieme, 1988
NE: Lembeck, Fred [Hrsg.];
Beubler, Eckhard [Mitverf.]

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluß. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, daß Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwandt haben, daß diese Angabe genau dem **Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesgesundheitsamt (BGA) in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Benutzer außerhalb der Bundesrepublik Deutschland müssen sich nach den Vorschriften der für sie zuständigen Behörde richten.

© 1988 Georg Thieme Verlag,
Rüdigerstraße 14,
D-7000 Stuttgart 30
Printed in Germany

Satz: Gulde-Druck GmbH,
D-7400 Tübingen
Gesetzt auf Linotype
System 4/Linotron 202

Druck: Druckhaus Dörr,
D-7140 Ludwigsburg

ISBN 3-13-711301-6

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden *nicht* besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handele.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

1 2 3 4 5 6

Vorwort

Audiatur et altera pars

ist das Gebot, sich auch die andere Seite ohne Vorurteil anzuhören. *Altera pars*, die Alternative, ist die Wahl zwischen zwei Möglichkeiten, aber kein Werturteil. Unter dem heutigen Schlagwort „Alternative“ verstehen ihre jeweiligen Verfechter das ihnen Erstrebenswerte. Die Alternative wird von vorneherein zum Besseren erklärt. Schon der Ruf nach einer Alternative wird zur „Selbstverwirklichung“. Zur tatsächlichen Verwirklichung und Verantwortung einer alternativen Lösung aber werden andere aufgerufen, zum Beispiel Steuerzahler oder Forscher.

Alternativen wurden bei Energie und Erziehung, in Mode und Medizin, bei Bildung und Behandlung, bei Sozial- und Sexualverhalten ins Gespräch gebracht, – warum also nicht auch bei Tierversuchen?

Alternativen zu herkömmlichen Tierversuchen entwickelten sich wie bekannte Alternativen in technischen Bereichen, nämlich durch fortschreitende Forschung und Entwicklung. Nur dadurch, nicht aber einem grünen Traum zufolge, wurde die Elektrolokomotive eine willkommene Alternative zur Dampflokomotive. Stahl oder Beton sind heute die Alternativen für Material beim Brückenbau; in der Verantwortung für die Tragfähigkeit gibt es jedoch keine Alternative. Dies bringen die Autoren dieses Buches zum Ausdruck, wenn sie über mögliche Alternativen zu Tierversuchen berichten.

Man bedenke: Der Techniker oder der Arzt macht sich nicht nur schuldig, wenn er *Falsches tut*, sondern auch, wenn er *Richtiges unterläßt*. Er trägt die Verantwortung, beispielsweise für die Unterlassung einer notwendigen Operation oder einer schwer verständlichen Vorbeugungs- oder Sicherheitsmaßnahme. Auch eine Einschränkung medizinisch-biologischer Forschung, gleichgültig ob mit Tierversuchen oder deren Alternativen, muß verantwortet werden. Alternativen zum Tierversuch muß man nicht propagieren, denn jede alternative Methode, deren Aussagekraft sich als verlässlich erwiesen hat, fand ihre fachgerechte Anwendung. Alternativen zum Tierversuch sind *weitere Möglichkeiten* der Forschung, ohne aber den Tierversuch überflüssig oder entbehrlich zu machen. Wer an dieser Tatsache zweifelt, sei zum Lesen eingeladen, im Sinne eines *Audiatur et altera pars*.

Graz, im Frühjahr 1988

F. LEMBECK

Anschriften

Beubler, E., Prof. Dr., Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie, Universitätsplatz 4, A-8010 Graz

Bucsics, Anna, Dr., Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie, Universitätsplatz 4, A-8010 Graz

Czok, R., Dr., Sandoz Forschungsinstitut, Brunner Str. 59, A-1235 Wien

Denk, H., Prof. Dr., Pathologisches-Anatomisches Institut, Auenbrugger Platz 25, A-8036 Graz

Gamse, R., Univ.-Doz. Dr., Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie, Universitätsplatz 4, A-8010 Graz

Henschler, D., Prof. Dr., Institut für Toxikologie der Universität, Versbacher Str. 9, D-8700 Würzburg

Holzbauer-Sharman, Margarethe, Department of Pharmacology, University of Cambridge, Hills Road, Cambridge CB2 2QD, Great Britain

Holzer, P., Univ.-Doz. Dr., Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie, Universitätsplatz 4, A-8010 Graz

Holzer, Ulrike, Dr., Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie, Universitätsplatz 4, A-8010 Graz

Hopff, H. W., Prof. Dr. med., Dr. phil., Pharmakologisches Institut der Universität, Gloriastr. 32, CH-8006 Zürich

Juan, H., Prof. Dr., Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie, Universitätsplatz 4, A-8010 Graz

Kilches, R., Prof. Dr., Plesching, Langfeldstr. 78, A-4040 Linz

Kobinger, W., Prof. Dr. med., Ernst-Boehringer-Institut für Arzneimittelforschung, Bender & Co. GmbH, A Pharmakologie, Dr.-Boehringer-Str. 5–11, A-1120 Wien

Kopera, H., Prof. Dr., Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie, Universitätsplatz 4, A-8010 Graz

Lembeck, F., Prof. Dr., Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie, Universitätsplatz 4, A-8010 Graz

Losert, U., Prof. Dr., II. Chirurgische Universitätsklinik des Allgemeinen Krankenhauses Wien, Spitalgasse 23, A-1090 Wien

- Marquardt, H., Prof. Dr., Direktor der Abteilung für Allgemeine Toxikologie der Universität Hamburg und Leiter des Fraunhofer Instituts für Toxikologie und Aerosolforschung, Grindelallee 117, 2000 Hamburg 13
- Meingassner, J. G., Dr., Sandoz Forschungsinstitut, Brunner Str. 59, A-1235 Wien
- Neubert, D., Prof. Dr. med., Institut für Toxikologie und Embryopharmakologie, Freie Universität Berlin, Universitätsklinikum Rudolf Virchow, Standort Charlottenburg, Garystr. 5, 1000 Berlin 33
- Obenaus, H., Dr., Sandoz Forschungsinstitut, Brunner Str. 59, A-1235 Wien
- Paukovits, W., Institut für Tumorbioogie-Krebsforschung der Universität Wien, Borschkegasse 8a, A-1090 Wien
- Raberger, G., Prof. Dr., Pharmakologisches Institut der Universität Wien, Währinger Str. 13a, A-1090 Wien
- Saria, A., Univ.-Doz. Dr., Neurochemisches Labor, Universitätsklinik für Psychiatrie, Anichstr. 35, A-6020 Innsbruck
- Schmid, B., Dr., Zyma SA, Toxikologie, CH-1260 Nyon
- Schulte-Hermann, R., Prof. Dr., Institut für Tumorbioogie-Krebsforschung der Universität Wien, Borschkegasse 8a, A-1090 Wien
- Sedlacek, H. H., Dr., Behringwerke AG, Forschung Experimentelle Medizin, Postfach 1140, D-3550 Marburg 1
- Sharman, D. F., Dr., Department of Pharmacology, University of Cambridge, Hills Road, Cambridge CB2 2QD, Great Britain
- Skofitsch, G., Univ.-Doz. Dr., Institut für Zoologie, Universitätsplatz 2, A-8010 Graz
- Skrabanek, P., Dr., Department of Community Health, University of Dublin, Trinity College, 196 Pearse Street, EI-Dublin 2, Ireland
- Tritthart, H. A., Prof. Dr. med., Institut für medizinische Physik und Biophysik, Harrachgasse 21, A-8010 Graz
- Wick, G., Prof. Dr., Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie, Medizinische Fakultät, Universität Innsbruck, Fritz-Pregel-Str. 3, A-6020 Innsbruck
- Zacherl, N., Dr., Sandoz Forschungsinstitut, Brunner Str. 59, A-1235 Wien

Inhaltsübersicht

Einleitung	1
Die Begründung des Tierversuchs	4
Vom Finden zum Forschen <i>Von der Beobachtung am Menschen zum Versuch am Tier – ein historischer Überblick</i>	4
F. LEMBECK	
Vom Forschen zum Heilen <i>Medizin auf wissenschaftlicher Grundlage</i>	9
F. LEMBECK	
Neurochemie und Schüttellähmung	10
Das Spiel mit Histamin	11
Ersatz für Morphin	12
Gift im Klee – Thromboseprophylaxe	12
Kranke Tiere als experimentelle Werkzeuge? <i>Experimentelle Krankheiten im Tier als Modell der therapeutischen Forschung</i>	14
F. LEMBECK	
Vitaminforschung	14
Hormone	15
Chemotherapie	16
Genetische Defekte bei Tieren	18
Allergie	18
Arzneimittelentwicklung	20
Der klinische Blick <i>Entdeckung von Arzneimitteln durch klinische Beobachtungen</i> . . .	20
F. LEMBECK	
So begann die Narkose	22
Herzmittel	22
Blutzuckersenkung	22
Hochdrucktherapie	23
Contergan	24

Das unerwartete Ergebnis <i>Erkenntnisse im Tierversuch: das Tor zum Verstehen von Funktion, Diagnose und Therapie</i>	25
U. HOLZER	
Strategische Entwicklungen <i>Gezielte Suche neuer Arzneimittel im Tierversuch</i>	29
R. KILCHES	
Von der Maus zum Menschen <i>Übertragbarkeit von tierexperimentellen Ergebnissen auf den Men- schen</i>	35
W. KOBINGER	
Tierversuche sind nicht übertragbar	35
Vom Zufall zum Fortschritt	35
Übertragbarkeit gut – schlecht.	36
Gesunde Tiere – kranker Mensch / Das Wirkungsmuster	37
Nutzlose Grundlagenforschung?	38
Die Testpyramide	39
Die Alternativmethode: eine Richtigstellung	39
Kosten-Nutzen-Relation: wirtschaftliche Aspekte	40
Toxikologie: Sicherheit für Mensch und Tier	44
Abhängig vom Tierversuch <i>Arzneimittelsicherheit</i>	45
R. CZOK	
Die therapeutische Wirksamkeit	46
Die Verträglichkeit	47
Toxizität von Lippenstiften? <i>Sicherheit von Körperpflegemitteln, Nahrungsmittelzusätzen und Mitteln des täglichen Gebrauchs</i>	51
F. LEMBECK	
Gifte tonnenweise! <i>Sicherheit von Industriechemikalien</i>	54
D. HENSCHLER	
Grenzwerte als Schutzprinzip	55
Neue Erfordernisse im Arbeitsschutz: Innovationsdruck	55
Neue Wirkungsqualität: Gentoxizität	58
MAK-Werte: Für und Wider	59
Grenzwerte für krebserzeugende Stoffe?	60
Das Dilemma: Mangel an Quantifizierung	60

X Inhaltsübersicht

Sicherheitsgurte und Leitplanken	
<i>Neue Wege der Toxikologie: die Zellkultur</i>	62
H. MARQUARDT	
Ziele der Toxikologie	62
„Alternativmethoden“	63
Akute Toxizität	65
Spezielle Toxizitäten	66
Fazit.	69
Methodische Entwicklungen	71
Vom Hund zum Ei?	
<i>Große und kleine Laboratoriumstiere</i>	71
G. SKOFITSCH	
Die Beziehung zum Tier	71
Grundlagenforschung – angewandte Forschung	73
Höher organisierte Tiere in der angewandten Forschung	74
Nieder organisierte Tiere in der angewandten Forschung	76
Sicherheitsuntersuchungen	76
Versuche an Organen getöteter Tiere	
<i>Das isolierte Organ</i>	79
P. HOLZER	
Die verschiedenen Ebenen biologisch-medizinischer Forschung	79
Ein Blick in die Geschichte	80
Möglichkeiten und Grenzen der Methodik isolierter Organe	81
Abfälle für die Forschung?	
<i>Organe aus dem Schlachthof</i>	84
E. BEUBLER	
Menschliches Operations- und Obduktionsmaterial	
<i>Ethisch zu rechtfertigen?</i>	87
H. DENK	
Morphologische Untersuchungen an operativ, biotopisch und autopisch gewonnenen menschlichen Geweben und Organen	87
Humangewebe als Ausgangspunkt von Zellkulturen	88
Humanes Gewebe als Ausgangsmaterial für die Produktion von Antikörpern für diagnostische und therapeutische Zwecke	89
Isolierung von Wirkstoffen (z. B. von Hormonen) aus humanem Gewebe	90
Operationen an der Leiche	90
Entnahme von Humangewebe: rechtlich und ethisch vertretbar? „Versuchstier Mensch“?	90 91

Was lehrt die Zelle? <i>Grenzen der Zellkultur</i>	92
H. A. TRITTHART	
Kliniker wendet sich an Ratten <i>Von der klinischen Betrachtung zum Tierversuch</i>	100
F. LEMBECK	
Von Hippokrates zu Prostaglandinen	100
Nur eine Ballsonde	101
Ein Privatpatient	102
Angina pectoris	103
Die geheime Genetik	104
Ein Hormon als Gift	104
Psychische Entspannung	105
Sinnlose Wiederholungen? <i>Informatisation und Tierversuche</i>	106
W. H. HOPFF	
Das Nomenklaturproblem	106
Informationsflut kontra geistigen Rückstand.	107
Mangelnde Information	108
Das Lebenswerk von Arthur Stoll	110
Der Vorwurf der doppelt ausgeführten Tierversuche.	111
Wie sieht es auf der anderen Seite aus?	115
Hat die Information auch Nachteile?	115
Ist die Toxikologie mehr als LD ₅₀ ? <i>Neue Wege der In-vitro-Toxikologie</i>	116
E. BEUBLER/B. SCHMID	
Vom Tier zum Computer <i>Neue physikalische und biochemische Methoden zum Ersatz des Tierversuches</i>	121
A. SARIA	
Chemische und physikalische Systeme.	121
Der Computer zum Ersatz von Tierversuchen	123
Spezielle Forschungsgebiete	126
Winzige Mengen – große Wirkungen <i>Tierversuche in der Endokrinologie</i>	126
H. KOPERA	
Geschichte der Endokrinologie	128
Qualitative Hormonbestimmungen	129
Quantitative Hormonbestimmungen	131

XII *Inhaltsübersicht*

Das einsame Herz <i>Herz- und Kreislaufforschung</i>	135
H. JUAN/G. RABERGER	
Das Herz im intakten Organismus	138
Kleine Feinde – große Gefahren <i>Chemotherapeutische Forschung an Tieren</i>	140
H. OBENAU/J. G. MEINGASSNER	
Was ist Chemotherapie?	142
Ein Beispiel: Malariatherapie und -prophylaxe	144
Sicherheit für Gesunde – Therapie für Kranke <i>Krebsforschung</i>	148
R. SCHULTE-HERMANN/W. PAUKOVITS	
Kampf dem Krebs <i>Manöver mit biologischen und chemischen Waffen?</i>	157
H. H. SEDLACEK	
Das Tierschutzgesetz	159
Das Gleichheitsprinzip und die Güterabwägung.	160
Tierversuche in der Grundlagenforschung	165
Die Verhütung (Prophylaxe) von Tumoren.	167
Die Therapie von Tumoren	168
Ein Brückenkopf für Alternativen <i>Immunologie</i>	177
G. WICK	
Aufbau und Funktion des Immunsystems.	178
Immunpathologie	181
Ergänzende Methoden zum Tierversuch	183
Schutz des werdenden Lebens <i>Pränataltoxikologie</i>	191
D. NEUBERT	
Überlegungen zur Häufigkeit „endogener“ oder „exogener“ Faktoren als Ursache einer pränatalen Fehlentwicklung.	191
Nachweis oder Ausschluß eines pränatal-toxischen Potentials oder einer entsprechenden Potenz bei bestimmten Expositionen	192
Jetzige Situation der Testung auf reproduktionstoxische Wirkungen.	193
Mögliche Alternativen zur Testung auf reproduktionstoxische Wirkungen.	193
In-vitro-Methoden, die in der Reproduktionstoxikologie eingesetzt werden können	195

Lohn und Tadel	
<i>Verhaltensforschung und Ethopharmakologie</i>	196
F. LEMBECK	
Beobachtungen am Tier	196
Forschungen	199
Ist Ethopharmakologie eine Alternative?	201
Hirnforschung	
<i>Das Nervensystem auf dem Prüfstand</i>	202
R. GAMSE	
Studium der Hirnfunktionen im Tierversuch	203
In-vitro-Methoden der Hirnforschung	205
Von der experimentellen Forschung zur Therapie	206
Ohne Schmerz für das Tier?	
<i>Schmerzforschung</i>	208
R. GAMSE	
Akuter und chronischer Schmerz	208
Untersuchungen am wachen Tier	210
Alternativmethoden	212
Versuche am Menschen	213
Tiere helfen Tieren	
<i>Tierversuche dienen der besseren Haltung, Ernährung und Behandlung unserer Haus- und Nutztiere</i>	214
D. F. SHARMAN/M. HOLZBAUER-SHARMAN	
Tierseuchen und Impfstoffe	215
Störungen des Mineralstoffwechsels	218
Pharmakologie	219
Abnormale Verhaltensmuster	222
Streßverhütung in der Nutztierhaltung	222
Tiere lehren Studenten	
<i>Tierversuche in Vorlesung und Praktikum</i>	225
F. LEMBECK	
Geopferte Tiere?	
<i>Tierversuche in der experimentellen Chirurgie</i>	228
U. LOSERT	
Tierversuche zur Ausbildung und Fortbildung von Chirurgen . .	231
Tierversuche zur Testung von Materialien	231
Tierversuche zur Verbesserung bestehender Diagnose- und Behandlungsformen	232
Tierversuche zur Entwicklung von Therapiemöglichkeiten bis- her unbehandelbarer Leiden	234

XIV Inhaltsübersicht

Tierversuche zum Ersatz nicht heilbarer oder fehlender Organfunktionen	236
Tierversuche zur Aufklärung pathophysiologischer Vorgänge . .	237
Voraussetzungen für den Tierversuch	239
Sind Experimente am Tier noch nötig?	
<i>Der moderne Tierversuch</i>	239
P. SKRABANEK	
Die Frage der Verantwortung	
<i>Ethische Aspekte, gesetzliche Voraussetzungen</i>	245
N. ZACHERL	
Angemessen oder nicht?	
<i>Die moderne Versuchstierhaltung</i>	252
H. JUAN	
Forderungen der Tierschützer – Stellungnahme	253
Forderung der Tierexperimentatoren – Stellungnahme	254
Verwendung und „Verbrauch“ von Labortieren	255
Forderung an die Tierhaltung	257
Qualität der Versuchstierhaltung	258
Forderung an bestehende Alternativmethoden, Förderung neuer Alternativmethoden	260
F. LEMBECK	
Mensch und Tier	260
Analyse der gegenwärtigen Situation	261
Forderung an Alternativmethoden	262
Förderung von Alternativmethoden	263
Alte Ziele, neue Wege	264
Glossar	266
A. BUCSICS	
Sachverzeichnis	281

Einleitung

Alles, was geschaffen wird, gleich wo in der Welt, kommt allen Menschen zugute, alles, was zerstört wird, geht allen verloren.

GERHARD DOMAGK (1895–1946)
Nobelpreisträger für Physiologie und Medizin (1939)

F. LEMBECK

Die Anregung zu dieser Schrift ging vom damaligen Bundesminister für Wissenschaft und Forschung, Herrn Univ.-Doz. Dr. HEINZ FISCHER, aus und wurde vom Präsidenten der Österreichischen Akademie der Wissenschaften und jetzigen Wissenschaftsminister, Herrn Univ.-Prof. Dr. HANS TUPPY, sofort aufgegriffen. Mir wurde die Durchführung dieses Projektes übertragen.

Im Rahmen der breiten öffentlichen Diskussion über Tierversuche wurde die Forderung nach „Alternativmethoden“ erhoben. Der Begriff „Alternativmethoden“ wurde zum Schlagwort, unter welchem ganz unterschiedliche Methoden verstanden wurden. Die Forderung nach Alternativmethoden beruhte vielfach unter Berufung auf Tierexperimente, wie sie im vorigen Jahrhundert üblich waren, die aber inzwischen längst verlassen wurden. Ferner wurde übersehen, daß seit Jahrzehnten ein kontinuierlicher Übergang zu modernen und damit „alternativen“ Untersuchungsverfahren besteht, der gegenwärtig durch weitere methodische Grundlagen eine rasche Fortsetzung findet. Sobald der wissenschaftliche Wert eines neuen Verfahrens eindeutig belegt werden konnte, ergab sich der Übergang als logische Konsequenz von selbst, ohne dabei aber zu einem unwissenschaftlichen „Prinzip“ zu werden.

Dem Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), eine gemeinsame wissenschaftliche Organisation der Weltgesundheitsorganisation, und der UNESCO, ist eine klare Definition der „Alternativmethoden“ zu verdanken:

„Es bleiben viele Gebiete der biomedizinischen Forschung, in welchen, wenigstens für die voraussehbare Zukunft, Tierversuche unentbehrlich bleiben. Ein intaktes lebendes Tier ist mehr als die Summe isolierter Zellen, Funktionen, Gewebe und Organe. Im ganzen Tier gibt es komplexe Wechselwirkungen, welche durch biologische oder nicht-biologische ‚alternative‘ Methoden nicht erfaßt werden können. Der Begriff ‚Alternativen‘ wird allgemein als der Ersatz lebender Tiere durch andere Verfahren verstanden, durch welche die Anzahl der Versuchstiere vermindert oder experimentelle Verfahren verbessert werden können.“

2 Einleitung

Unter experimentellen Verfahren, die mit dem Ausdruck ‚Alternativen‘ erfaßt werden, versteht man nicht-biologische und biologische Methoden. Zu den nicht-biologischen Methoden gehören mathematische Modelle der Struktur-Wirkungs-Beziehung aufgrund physiko-chemischer Eigenschaften von Arzneimitteln oder anderer Chemikalien oder Computermodelle für biologische Vorgänge. Zu biologischen Methoden zählt man die Verwendung von Mikroorganismen, von *In-vitro*-Präparaten (Zellfraktionen, isolierte Gewebe, überlebende isolierte Organe, Zell- und Organ-Kulturen) und unter gewissen Voraussetzungen niedere Tiere und Embryonen von Wirbeltieren. Zusätzlich zu experimentellen Verfahren gewinnen retrospektive und prospektive epidemiologische Forschungen am Menschen und an Tieren größere Bedeutung.

Der Übergang zu Alternativmethoden muß als Ergänzung zur Verwendung von intakten Tieren anerkannt werden, und die Entwicklung wie die Verwendung solcher Methoden sollte aus wissenschaftlichen und humanitären Gründen gefördert werden.“

Ziel der vorliegenden Schrift ist, dem fachlich interessierten, aber im engeren Sinne nicht fachkundigen Leser einen vollen Einblick in mögliche Alternativmethoden zum Tierversuch zu geben.

Dazu war es nötig, in einleitenden Beiträgen die Rolle des Tierversuches im Rahmen der modernen medizinischen Wissenschaft zu erläutern. Damit konnte erklärt werden, wie eng der moderne Tierversuch sowohl mit der Grundlagenforschung wie auch der klinischen Forschung in Verbindung steht. Aus dieser Standortbestimmung ergab sich ein Ausgangspunkt für die Darlegung der bereits verwendeten Alternativmethoden sowie ihrer möglichen weiteren Entwicklungen.

Um den aktuellen Stand zu erfassen, wurden 30 in- und ausländische Wissenschaftler aus verschiedenen Forschungsgebieten um Beiträge gebeten. Die Darstellung durch verschiedene Experten gibt einen Einblick in die Vielfalt der Methoden, jeweils begründet aus dem gegenwärtigen Stand der Forschung. Alle Autoren bemühten sich, verständliche Fachausdrücke, wie sie ihnen in ihren fachwissenschaftlichen Publikationen geläufig sind, zu vermeiden, um dem Leser einen leicht verständlichen Einblick zu geben. Zur Erklärung unvermeidlicher Fachausdrücke wurde am Ende des Buches ein Glossar eingefügt.

Es war wesentlich, daß den Autoren der einzelnen Beiträge ein ausreichender Zeitraum zum Schreiben zur Verfügung stand. Nur ein in Ruhe geschriebener Beitrag bietet dem Leser eine Form, die ihm das Lesen leicht macht. Gerade für diese Bemühungen sei allen am Projekt beteiligten Wissenschaftlern auch von seiten des Herausgebers gedankt.

Literatur

International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals, CIOMS, Geneva 1985

Folgende Werke erschienen, während die Beiträge zum vorliegenden Buch verfaßt wurden. Sie bieten dem Fachexperten vorzügliche und umfassende Information über den gegenwärtigen Stand und die weitere Entwicklung von „Alternativmethoden“:

Alternatives to Animal Use in Research, Testing and Education. U.S. Congress, Office of Technology Assessment, Washington D. C. 1986

Fox, M. A.: The Case for Animal Experimentation. University of California Press, Berkeley 1986

Paton, W.: Man and Mouse: Animals in Medical Research. Oxford University Press, Oxford 1984

Thelestam, M., A. Gunnarsson: The ethics of animal experimentation. Acta physiol. scand. 128, Suppl. 554 (1986)

Ulrich, K.J., O.D. Creutzfeldt: Gesund-

heit und Tierschutz. Wissenschaftler melden sich zu Wort. Econ, Düsseldorf 1985
Archibald, J., J. Ditchfield, H. C. Rowsell: The Contribution of Laboratory Animal Science to the Welfare of Man and Animals, 8th ICLAS/CALAS Symposium Vancouver 1983. G. Fischer, Stuttgart 1985

Alternativen zu Tierexperimenten, ein halbjährliches Periodikum herausgegeben von Wissenschaftlern der schweizerischen Hochschulen und vom Fonds für versuchstierfreie Forschung CH-8032 Zürich, Biberlinstraße 5

Die Begründung des Tierversuches

Die Beiträge dieses Abschnittes sollen zeigen, wie der Mediziner zum Tierversuch verleitet wurde. Viele Beispiele erläutern, daß der Tierversuch nur einen Teil der gesamten medizinischen Forschung darstellt. So wie sich der Mensch auf den Rücken eines Pferdes setzte, um rascher voranzukommen, verwendeten Mediziner Versuchstiere, um Erkenntnisse zu gewinnen, die man am Menschen nicht hätte erzielen können. Wer immer heute eine Diagnose erfährt oder eine Therapie erhält, übersieht, daß für deren Entwicklung auch Tierversuche notwendig gewesen sind. Aber jeder auf tierexperimentellem Gebiet tätige Mediziner greift bereitwillig Alternativmethoden auf, wenn sie besser, billiger und rascher als bisher verwendete Tierversuche dazu beitragen, ein ungelöstes medizinisches Problem zu lösen.

Vom Finden zum Forschen

Von der Beobachtung am Menschen zum Versuch am Tier – ein historischer Überblick

F. LEMBECK

Will man erfahren, was ein Forscher auf einem modernen naturwissenschaftlichen oder medizinischen Gebiet eigentlich treibt, dann kann man ihn entweder in seinem Laboratorium besuchen oder seine Veröffentlichungen lesen. Beides ist wahrscheinlich gleich verwirrend und wenig verständlich – nicht nur für den fachunkundigen Laien, sondern auch für den auf einem anderen Forschungsgebiet Tätigen. Dazu kommt, daß fast allen Forschern das Talent fehlt, ihren speziellen Laborjargon in allgemein verständliche Begriffe zu übertragen. Nur Fachjournalisten beherrschen die Kunst, aus einer „fachchinesischen Abhandlung“ eine allgemein verständliche Darstellung zu machen. Da ein großer Teil der modernen Forschung aus Steuergeldern finanziert wird, hat der Steuerzahler das volle Recht, über den Sinn von Forschungsausgaben in verständlicher Form informiert zu werden.

Die Ergebnisse mancher mit besonders hohen Kosten verbundenen Forschungsaufgaben verstehen nur sehr wenige Leute. Was bedeutet die Zeitungsnachricht, daß es „in einem riesigen Speicherring gelungen

ist, Elektronen (e^-) und Positronen (e^+) mit je 3,5 Milliarden Elektrovolt (GeV) zu speichern“, um sie dann frontal aufeinanderkrachen zu lassen? Der damit verbundene hohe Energie- und Finanzaufwand ist wahrscheinlich notwendig, um in kommenden Jahren eine geeignete Form der Energiegewinnung zu sichern. Zunächst tolerieren wir alle diesen hohen Finanzaufwand, weil wir den Experten vertrauen, die ihn für sinnvoll erachten.

Medizinische Forschungsziele stehen dem Nicht-Experten näher, weil Begriffe wie Krebsrisiko, Umweltbelastung, Allergie, Abnutzungs-krankheiten oder genetische Defekte für ihn viel mehr persönlichen Bezug haben. Was ihm aber nicht verständlich sein kann, ist die Bedeutung eines einzelnen experimentellen Forschungsprojektes. Wenn ich zu erklären versuche, daß wir durch chemische Tricks bestimmte Nervenfasern, darunter auch die Schmerzfasern, bei Ratten ausschalten können und dadurch die Möglichkeit zum Studium dieser Nerven besitzen, dann folgt darauf fast immer die Frage, wann denn daraus auch ein neues Schmerzmittel z. B. für Gallenkoliken zu erwarten sei. Meine Antwort, daß Gallenkoliken durch Steine hervorgerufen werden, die man nur operativ entfernen könne, und daß man durch unsere Experimente wohl erst in einigen Jahren zu einer selektiven neuen Schmerztherapie kommen könne, ist für den Besucher wenig tröstlich. Vielleicht habe ich ihm bei der Erklärung unserer Versuche schon zu viel von unseren Wunschträumen erzählt und zu wenig berücksichtigt, daß wir zuerst nur weiteren Einblick in die Funktion der Schmerznerve anstreben, ohne dahinter bereits den therapeutischen Nutzen unmittelbar im Auge zu haben.

Ein Besuch im Laboratorium ist interessant und verwirrend, ein Blick in die gedruckten Ergebnisse ist ernüchternd und wenig aufschlußreich. Trotzdem ist die Arbeitsweise moderner medizinischer Forschung anhand der Publikationsweise besser zu erklären: Was immer mit Experimenten, ob im Tierversuch oder mit anderen Methoden, entdeckt wurde, bliebe wertlos, wenn es nicht publiziert würde. Unter Publikation versteht man die gedruckte wissenschaftliche Mitteilung in einer Fachzeitschrift, welche weltweit jeder abonnieren oder in der nächsten Universitätsbibliothek ausleihen kann. Das bedeutet, daß alle unsere Ergebnisse keine staatlichen oder militärischen Geheimnisse sind, keine okkulten Annahmen oder Prophezeiungen enthalten, sondern allgemein zugänglich und damit der Fachkritik ausgesetzt sind.

Deutlich wird dies, wenn man die Gliederung einer wissenschaftlichen Arbeit ansieht. Sie beginnt mit einem Titel, der den Inhalt und nicht eine Prognose ausdrückt, gefolgt von den Namen der an der Arbeit beteiligten Forscher und den Instituten, in denen gearbeitet wurde. Es folgt die „Summary“ (bestimmt für den eiligen Leser), in welcher die wesentlichen Ergebnisse im Telegrammstil zusammengefaßt werden.

6 Die Begründung des Tierversuches

Es gibt keine Sprachprobleme, denn alle Arbeiten von Gewicht werden in englischer Sprache veröffentlicht.

In der folgenden „Einleitung“ wird beschrieben, an welche bisherigen Erkenntnisse die neuen Untersuchungen anschließen, wodurch der gegenwärtige Stand des Wissens definiert wird. Begründung und Ziel der beabsichtigten Experimente werden zum Ausdruck gebracht.

In der anschließenden „Methodik“ werden die verwendeten Methoden genau beschrieben oder die Quelle bereits bekannter Methoden angegeben. Bei Tierversuchen wird Tierstamm, Haltung und Fütterung, Narkose, Beobachtungsmethoden und Behandlung genau dargestellt. Die verwendete Statistik und die Herkunft der Tiere werden genannt.

Darauf folgen die „Ergebnisse“, die mit Text, Abbildungen und Tabellen alle Untersuchungen so genau beschreiben, daß ein anderer Untersucher in der Lage ist, sie nachzuprüfen.

Die „Diskussion“ ist der wichtigste Teil der Publikation, denn hier werden die Schlußfolgerungen geschildert, welche die Autoren aus den gemachten Versuchen ziehen. Es wird sorgfältig erklärt, was bewiesen wurde, aber auch das, was unklar blieb und weiterer Untersuchungen bedarf.

Wer hat denn diese Prozedur erfunden? Es war kein einzelner Wissenschaftler, sondern sie hat sich im Laufe der Jahre als zweckmäßig herausgestellt und wird heute von allen internationalen Fachzeitschriften befolgt. Wer hat denn die experimentelle Arbeit überhaupt veranlaßt, die Methoden ausgewählt und das Problem gestellt, also die Initiative zur Arbeit ergriffen? Niemand anderer als die beteiligten Forscher aufgrund eigener Erfahrungen, in eigener moralischer Verantwortung, mit einem von ihnen selbst gesetzten Ziel! Nicht ein Ministerium oder Politbüro, nicht eine pharmazeutische Firma (wohl aber die bei ihr tätigen Forscher!) haben das Projekt veranlaßt. Darin liegt die Ursache der hohen persönlichen Motivation des experimentellen Forschers. Etwas anderes ist es jedoch, wenn aus einer vorhandenen wissenschaftlichen Grundlage eine wissenschaftliche oder wirtschaftliche Entwicklung resultiert. Hier müssen anteilige Arbeiten koordiniert und einem Zeit- und Finanzplan unterworfen werden. Hier geht es um Umsetzung von Forschungsgrundlagen in ein Anwendungsgebiet.

Die Freiheit des Forschers auf dem Gebiet der Grundlagen scheint somit grenzenlos zu sein. In der Tat ist es etwas nüchterner: Er muß um Geld für sein Projekt bei einem Forschungsfonds ansuchen, wo sein Ansuchen von zwei anonymen und unabhängigen Fachgutachtern (ohne Honorar!) auf methodische und thematische Qualität geprüft wird. Das Risiko des Erfolges seiner Arbeit aber bleibt ihm überlassen. Er muß um Genehmigung der Tierversuche ansuchen, die Kontrollen bei Verwendung von Isotopen einhalten, Auflagen des Arbeitsinspektora-

tes berücksichtigen, seine Ausgaben belegen, für geeignete Tierhaltung und Infektionsschutz sorgen. Sind die Ergebnisse gesichert und ist die Arbeit geschrieben, geht sie an den Herausgeber einer wissenschaftlichen Zeitschrift „mit der Bitte um Publikation“. Der Herausgeber wählt wiederum zwei unabhängige und anonyme Referenten (ohne Honorar!), die sich über das Manuskript wie zwei Steuerbeamte über eine Steuererklärung hermachen, Fragen stellen, Änderungen oder Ergänzungen fordern, die vom Autor berücksichtigt werden müssen. Erst wenn all dies geklärt ist, geht das Manuskript zum Druck, und nach letzter Korrektur auch in das Eigentum des Verlages über.

Diese Schilderung der wissenschaftlichen Arbeitsweise ist nötig, um die Möglichkeiten von Alternativmethoden zum Tierversuch zu erfassen. Man sieht, daß es keine Hindernisse gibt, alternative Methoden zu entwickeln und anzuwenden, sofern ihr Wert einer wissenschaftlichen Prüfung standhält. Der Weg zu neueren und besseren Methoden ist offen, denn eine Arbeit unter Verwendung überholter Methoden würde von keiner Fachzeitschrift zum Druck angenommen werden. Kein Forscher würde Versuche am Hund oder an der Katze machen, wenn die Untersuchung an Ratte oder Meerschweinchen möglich ist, wozu ihn schon finanzielle Gründe veranlassen. Kein Endokrinologe würde eine Hormonbestimmung mit Hilfe von Versuchstieren durchführen, sobald eine verlässliche physikalisch-chemische Methode dafür verwendet werden kann.

Schon Laborbesuche in einem physiologischen oder pharmakologischen Institut demonstrieren diese Entwicklung. Bis vor zwei Jahrzehnten fiel der erste Blick gewöhnlich auf einen narkotisierten Hund oder eine Katze, verbunden mit großen Registriergeräten. Das moderne Laboratoriumstier ist die weiße Ratte, an der man vom Verhalten bis zur Kreislauf- oder Hirnforschung fast alle Versuche machen kann. Die Zahl der verwendeten Kaninchen oder Katzen ist weit zurückgegangen. Trotzdem bleiben aber komplizierte Kreislaufuntersuchungen am wachen, für den Versuch trainierten Hund genauso unentbehrlich wie klinische Untersuchungen an freiwilligen Probanden.

In vielen Laboratorien sieht man aber nur mehr die Apparate und nichts mehr vom Tier. Man muß sich erst den isolierten glatten Muskel, das Homogenat aus Leberzellen oder isolierte Nerven zeigen lassen, an welchen mit Hilfe aufwendiger Apparate Funktionen registriert werden.

Die Erforschung medizinischer Probleme, das Bewußtsein, daß neue Erkenntnisse weltweit bekannt und von anderen Forschern verwendet werden können, stellt die Triebfeder für jede Forschungsarbeit dar, auch wenn ihre praktische Anwendung noch nicht unmittelbar erkennbar scheint.

8 Die Begründung des Tierversuches

Hätte der Italiener RIVA-ROCCI, als er vor über 100 Jahren die heute allgemein bekannte Methode der Blutdruckmessung mit seiner Manschette am Oberarm entwickelte, ahnen können, daß wir heute ohne diese einfache Methode größte Schwierigkeit hätten, eine Hypertonie zu diagnostizieren und deren Therapie zu kontrollieren? Konnte PAUL EHRLICH, als er die Differenzialfärbung der weißen Blutkörperchen beschrieb, ahnen, daß diese Färbung eines Tages in jeder Arztpraxis unentbehrlich werden könnte? Hätte sich STARLING, als er die Funktion des Herzens im Herz-Lungen-Präparat am Hund studierte, vorstellen können, daß damit Jahrzehnte später die Grundlagen für die heutigen Operationen am Herzen, ja sogar für seine mögliche Transplantation geschaffen würden? Für die ersten EKG-Geräte wurde ein eigener Raum benötigt, die modernen „alternativen“ Geräte sind nicht größer als ein Transistorradio. Wer hätte sich vor 5 Jahrzehnten vorstellen können, daß man eine Schwangerschaft schon eine Woche nach der Befruchtung mit einer einfachen Harnprobe erkennen und nach wenigen Wochen bereits eine Photographie des werdenden Kindes mit Hilfe des Ultraschalls herstellen könne? Der Weg zu diesen neuen Errungenschaften begann jeweils mit einer Kette neuer Erkenntnisse, aus denen immer wieder Alternativen zu bestehenden Methoden resultierten. Für den Tierexperimentator ist die heute verwendete Methode keineswegs heilig, denn er wendet sich sofort einer alternativen Methode zu, wenn sie ihn dem Forschungsziel näher bringt. Nur kann er alternative Methoden zum Tierversuch nicht systematisch suchen, denn sie ergeben sich fast immer nur aus besonderen Umständen und Erkenntnissen, deren Wert einer Prüfung bedarf.

Wie schwer die Bedeutung eines neuen Ergebnisses der Grundlagenforschung zu begreifen ist, zeigt folgendes Beispiel: OTTO LOEWI verwendete um 1920 für seine Versuche Froschherzen, die aus dem Körper entnommen wurden und durch Einbringen in eine geeignete Apparatur stundenlang weiterschlugen. Er registrierte die Herztätigkeit, die durch Reizung bestimmter Herznerven verstärkt oder abgeschwächt wird. Durch die geniale Idee konnte er beweisen, daß die Nerven, welche die Herzarbeit fördern, an ihren Endigungen im Herzen Adrenalin abgeben und daß die anderen Nerven, welche die Herzarbeit reduzieren, Acetylcholin freisetzen. Die Nervenfasern vermitteln ihre Steuerbefehle somit durch Freisetzung winziger Mengen gespeicherter Substanzen der sogenannten Neurotransmitter. Er erkannte, daß dieses Prinzip der „humoralen Übertragung von Nervenimpulsen“ für alle Arten von Nerven, sowohl in der Peripherie wie auch im Zentralnervensystem gelten müsse. SIR HENRY DALE und weitere Forscher zeigten in viel komplizierteren Versuchen an Hunden und Katzen, daß die zunächst am Froschherzen gemachte Entdeckung tatsächlich für alle Nerven des Säugetiers und des Menschen gilt. LOEWI und DALE wurden für ihre Entdeckungen 1936 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. Als OTTO LOE-

wi gerade seine ersten gesicherten Ergebnisse erzielt hatte, wurde er von einem Onkel, Bankier in Frankfurt, besucht, und er zeigte persönlich und in voller Begeisterung einen Versuch an einem Froschherzen. Der Onkel war aber keineswegs beeindruckt und stellte die Frage: „Sag Otto, ist das auch eine Beschäftigung für einen erwachsenen Menschen?“ (LEMBECK u. GIERE 1968). Aber wie hätte der Onkel begreifen können, daß er mit dieser einfachen Methode einen physiologischen Vorgang *sehen* könne, der auch in seinem eigenen Körper in jeder Sekunde milliardenfach abläuft? Wie hätte er ahnen können, daß durch dieses Ergebnis schon bekannte Arzneimittelwirkungen erklärt und zahlreiche weitere Arzneimittelentwicklungen damit eröffnet wurden? Diese Episode soll nur als Beispiel dienen. Denn jeder Experimentator, besonders aber der mit Tierversuchen arbeitende, weiß um das geringe Verständnis für seine Arbeit außerhalb eines kleinen Expertenkreises. Er kann von Glück reden, wenn aus seiner Arbeit eine allgemein erkennbare Nutzenanwendung resultiert und er dies auch noch erlebt. Im Grund genommen kann er nur auf Verständnis für seine ehrliche Arbeit und seine lauterer Ziele hoffen.

Literatur

Lembeck, F., W. Giere: Otto Loewi – ein Lebensbild in Dokumenten. Springer, Berlin 1968

Vom Forschen zum Heilen

Medizin auf wissenschaftlicher Grundlage

F. LEMBECK

Der vorangehende Beitrag sollte deutlich machen, welche Bedeutung der Erforschung von Lebensvorgängen zukommt. Tierversuche sind nötig, um am lebenden Organismus Einblick in Lebensvorgänge zu bekommen. Physikalische und chemische Methoden erlauben, die Funktionen zu messen. Arzneimittel und toxische Substanzen werden verwendet, weil aus ihrem Einfluß auf den lebenden Organismus dessen Funktionen analysiert werden können.

Hinter all diesem Erkenntnisdrang steht als unausgesprochenes Ziel die therapeutische Hilfe für den Kranken und der prophylaktische Schutz für den Gesunden. Aber genauso, wie der Bergsteiger nicht vom Sonnenaufgang auf dem Gipfel träumen darf, sondern auf die Sicherheit seiner Tritte zu achten hat, muß der experimentelle Mediziner auf Wert und Verlässlichkeit seiner experimentellen Schritte Bedacht nehmen. So wie der Chirurg sich über Durchführung, Sicherheit und Verlässlich-

10 *Die Begründung des Tierversuches*

keit einer Operation im klaren sein muß, obliegt es dem experimentellen Mediziner, seine tierexperimentelle Arbeit und ihren Aussagewert kritisch zu beurteilen. Was für den Kliniker ein geheilter Patient bedeutet, ist für den experimentellen Mediziner sein Beitrag zum Fortschritt der Heilkunst.

Wie unterschiedlich, wie langwierig und mühsam, wie unerwartet und manchmal durch glückliche Zufälle bedingt aus Ergebnissen der Forschung eine neue therapeutische Anwendung entspringt, sollen die folgenden Beispiele zeigen, welche Erkenntnisse des Tierversuches den Weg zu neuer Therapie ebneten.

Neurochemie und Schüttellähmung

Einige Jahre, nachdem man einen Überblick über Neurotransmitter in peripheren Nerven gewonnen hatte, konnten diese Substanzen auch in bestimmten Gehirngebieten nachgewiesen werden (s. S. 8). Dies ließ auf Nervenfasern schließen, welche an bestimmten Stellen des Gehirns diese Neurotransmitter abgeben. Man interessierte sich zuerst besonders für das Vorkommen von Noradrenalin und fand, daß im Gehirn eine weitere chemisch ähnliche Substanz, nämlich Dopamin, zu finden ist. Dem Schweden KARLSSON gelang schließlich eine histologische Darstellung dieser Nervenfasern im Gehirn. BLASCHKO und HORNYKIEWICZ studierten die Synthese und den Abbau dieser Substanz im Gehirn von Versuchstieren. Dies war immer noch eine Forschungsarbeit ohne therapeutisches Ziel. Man fand bald, daß Dopamin-haltige Nerven besonders reichlich in den Gehirngebieten vorkommen, in welchen die Störung lokalisiert ist, die zum Morbus Parkinson (Schüttellähmung) führt. In Zusammenarbeit zwischen BIRKMAIER und HORNYKIEWICZ wurden Gehirne von Patienten untersucht, die an Morbus Parkinson verstorben waren. Dabei wurde eine Verminderung von Dopamin festgestellt – also mußte die Funktion Dopamin-haltiger Nervenzellen beim Morbus Parkinson gestört sein. Man hatte damit einen wichtigen Einblick in den Entstehungsmechanismus gewonnen. Man wußte inzwischen aber auch, daß Dopamin in diesen Nerven aus der Vorstufe l-Dihydroxyphenylalanin (l-DOPA) gebildet wird. Es zeigte sich ferner, daß l-DOPA, zum Unterschied von Dopamin, aus dem Blut ins Gehirn übertritt. Aus diesem Grunde riskierte man die Infusion von l-DOPA bei einem Parkinson-Patienten, wobei man seine Schrift vor und während der Infusion prüfte. Durch die Schüttellähmung war ihm das Schreiben kaum möglich, aber wenige Minuten nach Beginn der Infusion von l-DOPA wurde das Schriftbild völlig normal. Damit war der Weg zu der heute dominierenden Therapie des Morbus Parkinson eröffnet. Aber erst durch viele weitere Schritte im Bereich der klinischen Forschung erhielt diese Therapie die Form, in der sie der Patient heute kennt.

Das Spiel mit Histamin

Histamin galt lange Zeit als ein besonders beliebtes Spielzeug der experimentellen Pharmakologen. Es kontrahiert die Muskeln des Darmes und erweitert bestimmte Gefäße. Durch diese biologischen Reaktionen konnte man Histamin in Mastzellen des Gewebes, bestimmten Zellen des Blutes und im Darmtrakt nachweisen. Ferner fand man, daß Histamin von bestimmten Bakterien gebildet wird und auch in Brennesseln vorkommt. Die Quaddel nach Berührung einer Brennessel ist eine typische Histaminwirkung, die jedem von uns bekannt ist. Das medizinische Interesse an Histamin erwachte, als gezeigt werden konnte, daß bei der akuten allergischen Reaktion infolge Antigen-Antikörper-Reaktion an der Oberfläche von Mastzellen deren gesamte Histaminmenge schlagartig freigesetzt wird. Diese Freisetzung von Histamin löst die als „anaphylaktischer Schock“ bezeichnete Vergiftungserscheinung aus, wie sie auch bei Überempfindlichkeit gegen Bienenstiche oder gegen bestimmte Arzneimittel vorkommen kann. Man erkannte also, daß bestimmte allergische Reaktionen im Körper das giftige Histamin freisetzen, welches in Mastzellen wohl verwahrt ist, bis eine akute allergische Reaktion auftritt.

Eine Verbindung zur angewandten Therapie wurde durch die Entdeckung spezifischer Antagonisten gegen Histamin eröffnet. Diese Stoffe blockieren die Wirkungen des Histamins an Blutgefäßen und glatten Muskelzellen. Die Verwendung dieser Antihistamine bei bestimmten allergischen Erkrankungen gehört heute zur Routinetherapie.

Eines Tages wurde einer Schwangeren, die an einer Allergie litt, ein Antihistamin verabreicht. Überraschend stellte man fest, daß auch das Schwangerschaftserbrechen, unter dem sie gleichzeitig litt, aufhörte. Aus dieser zufälligen Entdeckung leitete sich die Entwicklung der modernen Mittel gegen Reisekrankheit ab.

Die ersten Antihistamine hatten eine unangenehme Nebenwirkung, denn sie machten gleichzeitig müde und abgestumpft. Diese sedierende Nebenwirkung fand das Interesse von Anästhesisten, welche unter der Leitlinie eines „künstlichen Winterschlafs“ nach verbesserten Narkoseverfahren suchten. In Tierversuchen war leicht herauszufinden, welche der damals bekannten Antihistamine besonders stark sedierten. Schon die ersten tierexperimentellen Versuche zeigten, daß deren Wirkung von jenen der Schlafmittel, Schmerzmittel und Narkotika deutlich zu differenzieren war. Daraus konnte eine besondere Form von Kombinationsnarkose entwickelt werden, die auch heute in Verwendung steht. Aber erst bei der Behandlung von Psychosen zeigte sich die besondere Bedeutung dieser „Antihistamine“. Daraus resultierte, wiederum auf tierexperimenteller Grundlage, die Entwicklung spezifisch-antipsychotischer Arzneimittel, die kaum mehr eine Antihistamin-Wirkung besitzen. Nichts hat das Bild der Psychiatrie in den letzten Jahren

12 *Die Begründung des Tierversuches*

mehr verändert als die Anwendung von Antipsychotika und Antidepressiva.

Eine andere experimentelle Beobachtung war nicht weniger wichtig: Antihistamine konnten alle Histaminwirkungen blockieren mit Ausnahme der Stimulierung der Magensäureproduktion durch Histamin. Diese Säurestimulierung durch Histamin war nicht nur am Tier, sondern auch am Menschen bekannt, weshalb man Histamin sogar verwendete, um die Säuresekretionsfähigkeit des Magens am Menschen zu prüfen. Erst Jahre später entdeckte der englische Pharmakologe BLACK ein neues Antihistamin, welches nur die Wirkung von Histamin auf die Magensäureproduktion, nicht aber die anderen Histaminwirkungen blockieren konnte. Diese tierexperimentellen Ergebnisse mit einer neuen Substanz lösten die Suche nach chemisch ähnlichen, aber wesentlich wirksameren Analogen aus. Daraus resultierten die modernen Mittel, mit denen heute ein Magen- oder Duodenalgeschwür geheilt wird. Man erspart dem Patienten Schmerzen oder eventuell eine Operation.

Ersatz für Morphium

Im pharmakologischen Laboratorium der Farbwerke Hoechst wurden 1934 Verbindungen getestet, die chemische Ähnlichkeit mit bekannten Spasmolytika hatten, wie man sie bei Darm-, Gallen- oder Nierenkoliken in Verwendung hatte. Die spasmolytische, d. h. krampflösende Wirkung konnte man an isolierten Darmstücken in einfacher Weise messen. Um am isolierten Darm die entsprechende Dosis anzuwenden, prüfte der Pharmakologe SCHAUMANN zuerst die Verträglichkeit dieser neuen Substanzen am ganzen Tier. Er injizierte Mäusen die neuen Substanzen in verschiedenen Dosen, d. h. er machte das, was heute als Bestimmung der Letaldosis (LD_{50}) so verrufen ist (s. S. 116). Dabei entdeckte er bei einer dieser Substanzen in einer Dosis ohne jede toxische Wirkung ein Symptom, welches man bislang nur bei Morphin beobachtet hatte. Morphin führt bei Injektion in kleiner Dosis zu einer eigenartigen S-förmigen Krümmung des Mäuseschwanzes. Sollte diese neue Substanz nicht nur spasmolytische, sondern auch morphinartige Wirkung besitzen? Anschließend experimentelle Untersuchungen an Ratte, Kaninchen und Hund zeigten alle Wirkungen, die man auch bei Morphin findet, nämlich eine Schmerzhemmung, eine Beeinflussung von Atmung und Körpertemperatur. So wurde das erste synthetische Morphin-ähnliche Analgetikum entdeckt, das bald klinisch eingeführt werden konnte und auch heute noch breite Verwendung findet.

Gift im Klee – Thromboseprophylaxe

In North Dakota verbluteten in den Jahren um 1929 viele Rinder bei chirurgischen Eingriffen wie Kastration oder Enthornung. Bald hatte man die Vermutung, daß im faulenden Klee ein Gift entstände, welches

zu dieser Störung der Blutgerinnung führt. Nun hätte man einfach das Verfüttern von Klee künftig unterlassen können. Aber man entschloß sich, die Ursache der Vergiftung zu suchen. Der Biochemiker QUICK fand die Ursache des Verblutens in einer bestimmten Blutgerinnungsstörung, nämlich in einem Mangel an Prothrombin. Dazu entwickelte er einen bestimmten Test, der heute zum Routinetest in jedem ärztlichen Blutlaboratorium gehört. Er verabreichte chemische Fraktionen aus faulendem Klee an Versuchstiere und konnte damit zeigen, in welchen Fraktionen das Gift angereichert wurde. Schließlich gelang ihm die Isolierung der giftigen Substanz und der Beweis, daß dieser Stoff die Bildung von Prothrombin in der Leber hemmt.

Einige Jahre später erkannte man klinisch, daß eine Reduktion der Blutgerinnungsfähigkeit den entscheidenden Schutz gegen eine Thrombose darstellt, wie sie nach Operationen oder nach einem Herzinfarkt vorkommen kann. Mit Heparin konnte man die Blutgerinnungsfähigkeit reduzieren, doch muß Heparin injiziert werden, und seine Anwendung ist für eine längere Therapiedauer ungeeignet. Aber das „Gift im faulenden Klee“ und ähnliche synthetisierte Substanzen (Cumarin-Derivate) sind in der Lage, die Blutgerinnungsfähigkeit bei Verabreichung in Tablettenform zu reduzieren. Entscheidend für diese Thromboseprophylaxe ist aber der wiederholte Quick-Test, um richtig zu dosieren, also um eine Thromboseprophylaxe zu erreichen, ohne daß es bei einer geringen Verletzung bereits zu einer schweren Blutung kommt.

Eine völlig andere Verwendung von Cumarinen muß aber auch erwähnt werden. Im Tierversuch fand man bald, daß die Hemmung der Blutgerinnung durch Cumarin-Derivate bei verschiedenen Tierarten recht unterschiedlich ist. Weitaus am empfindlichsten sind Ratten. Aus diesem Grund sind Cumarin-Derivate nicht nur die besten, sondern auch die ungefährlichsten Rattenvertilgungsmittel. Ratten nehmen das ausgestreute Gift auf. Bei Biß- oder anderen Verletzungen verbluten sie. Die Gefahr einer Vergiftung von Mensch oder Haustieren ist hingegen sehr gering, und selbst im Falle einer Vergiftung wäre die Behandlung problemlos, da man ein wirksames Gegenmittel kennt (Vitamin K). Dadurch sind alle früheren, auch für den Menschen sehr gefährlichen Rattengifte aus dem Gebrauch verschwunden. Die Anwendung von Cumarinen zur Vergiftung von Ratten stellt den einzigen LD₁₀₀-Test dar, der nicht nur dem Nicht-Mediziner ohne gesetzliche Genehmigung erlaubt ist, sondern der sogar durch Schädlingsbekämpfungsgesetze vorgeschrieben ist.

Kranke Tiere als experimentelle Werkzeuge?

Experimentelle Krankheiten im Tier als Modell der therapeutischen Forschung

F. LEMBECK

Die Bände XVI/1–25 des Handbuches der Pharmakologie tragen den Titel „Erzeugung von Krankheitszuständen durch das Experiment“. Diese Bände umfassen vieles, was den Tierschützer schockieren könnte, daneben bieten sie aber auch einen breiten Überblick über viele im Laufe der Zeit entwickelte Alternativmethoden. Was wurde doch alles untersucht: Man ernährte Tiere vitaminfrei, um die Wirkung von Vitaminen testen zu können, solange noch keine chemische Nachweismethode bestand. Man entfernte hormonbildende Organe, der einzige Weg, um noch unbekannte Hormone erfassen zu können. Man erzeugte epilepsieartige Krämpfe, um möglichst nebenwirkungsfreie Antiepileptika zu entwickeln. Man infizierte Tiere, um das breite Gebiet der Chemotherapie erforschen zu können. Durch chemische Substanzen oder Zellübertragung erzeugte man Tumoren, um die Wirkung eines „Krebsmittels“ prüfen zu können oder um eine derartige Wirkung auszuschließen. Sind alle diese Methoden notwendig? Wird man derartige Methoden weiter anwenden müssen? Die folgenden Beispiele aus älterer und neuerer Zeit sollen dies erläutern.

Vitaminforschung

Beri-Beri war eine in Südostasien weitverbreitete Krankheit, welche unter schweren neurologischen Ausfällen, Herzversagen und Verdauungsstörungen nach langem Leiden zum Tod führte. 1890 machte der holländische Arzt EIJKMAN auf Java die Beobachtung, daß die Hühner, die in seinem Krankenhaus mit Speiseabfällen, nämlich vorwiegend poliertem Reis, gefüttert wurden, Lähmungen bekamen, ähnlich wie man sie bei Beri-Beri beobachtet. Fütterung der Hühner mit ungeschältem Reis heilte diese Erkrankung. Daraus erkannte man, daß in der Schale der Reiskörner ein Stoff enthalten sein müsse, dessen Mangel zu Beri-Beri führt. Klinische Versuche bestätigten seine Erkenntnisse an Hühnern. So wurde das Vitamin B₁ (Aneurin) entdeckt. Durch etliche Jahre verwendete man die Vitamin-B₁-freie Ernährung von Tauben, um den Gehalt von Vitamin B₁ in Nahrungsmitteln zu bestimmen. Erst 1936 gelang die Synthese von Vitamin B₁. Heute ist die Produktion billig und der chemische Nachweis möglich. Man braucht für die Bestimmung von Vitamin B₁ seither keine Tierversuche mehr.

Hat einer der Leser noch ein Kleinkind mit voll entwickelter Rachitis gesehen? Wer weiß noch, daß in den Hungerjahren nach dem Ersten Weltkrieg amerikanische Ärzte nach Wien kamen, um die zahlreichen Fälle von Hungerödem und Rachitis zu studieren? Wer erinnert sich

noch an die Verwendung von Ultraviolettbestrahlung, durch die das bei Rachitis fehlende Vitamin D₃ aus einer Vorstufe gebildet wird? Erst als es gelang, bei Ratten durch eine entsprechende Diät Rachitis hervorzurufen, konnte die bereits eingeführte Prophylaxe mit Lebertran auf eine sichere Basis gestellt werden. Erst dadurch konnte die optimale Dosis ermittelt werden, was wichtig war, da Vitamin D in hoher Dosis toxisch wirkt. Dies klingt heute wie eine Geschichte aus alter Zeit, da man doch synthetisches Vitamin D₃ grundsätzlich jedem Säugling prophylaktisch verabreicht.

Die perniziöse Anämie ist eine Störung der Bildung der roten Blutkörperchen, das Adjektiv „perniziös“ beschreibt den bösartigen Verlauf. Auf der Grundlage tierexperimenteller Beobachtungen, die mit dieser Krankheit gar nichts zu tun hatten, entdeckte man, daß sie durch das Fehlen eines Faktors aus der Nahrung entsteht, der nicht resorbiert wird. Da man kein tierexperimentelles Modell dieser Krankheit hatte, konnten Leberextrakte, die diesen Faktor enthielten, nur durch klinische Bewertung auf ihre Wirksamkeit geprüft werden. Dann kam aber unerwartete Schützenhilfe von Mikrobiologen, welche die notwendigen Nahrungsbestandteile bestimmter Mikroben untersuchten, die man zur Produktion von Käse braucht. Dabei fand man, daß zwei dieser von Mikroben benötigten Nahrungsbestandteile auch in den bei perniziöser Anämie wirksamen Leberextrakten enthalten waren. Durch mikrobiologische Untersuchungen, die rasch und billig durchzuführen sind, hatte man eine elegante Methode, um diese Faktoren isolieren zu können. Der eine Faktor ist Cyanocobalamin (Vitamin B₁₂), dessen Mangel zur perniziösen Anämie führt, der andere das Vitamin Folsäure, durch dessen Mangel eine andere Form von Anämie ausgelöst wird.

Man entdeckte ferner, daß bestimmte Strahlenpilze nicht nur wertvolle Antibiotika, sondern nebenbei auch gewaltige Mengen Vitamin B₁₂ produzieren, wodurch man Vitamin B₁₂ billig und in jeder beliebigen Menge gewinnen kann. Folsäure wird auch von manchen Mikroorganismen und Malariaplasmodien als essentieller Baustein gebraucht. Die Entwicklung von Folsäure-Antagonisten war der Ausgangspunkt für die Entdeckung von chemotherapeutisch wirksamen Malariamitteln. Man erkennt, daß hier die Mikrobiologie ganz entscheidende Alternativen zum Tierversuch lieferte, eine Tatsache, die bei der modernen Arzneimittelentwicklung heute im breiten Maße genutzt wird.

Hormone

Insulin ist ein für die Behandlung des Diabetes unentbehrliches Medikament. Es wurde durch Tierversuche entdeckt, wird aus der Bauchspeicheldrüse von Schlachttieren gewonnen, seine Aktivität wird im Tierversuch biologisch bestimmt.

Zwischen der Entdeckung, daß sich bei einem Hund durch Entfernung

16 Die Begründung des Tierversuches

der Bauchspeicheldrüse ein Blutzuckeranstieg entwickelt, wie man ihn beim menschlichen Diabetes schon kannte, und der Entdeckung von Insulin lagen einige Jahrzehnte. Verfütterung von Extrakten aus Bauchspeicheldrüsen waren wirkungslos. Die Injektion von Extrakten des Organs scheiterte zumindest an ernststen Nebenwirkungen. Die Entdeckung des für die Blutzuckerkontrolle notwendigen Hormons Insulin gelang in einem einzigen Sommer, nämlich 1921 in Toronto. Ein rascher Entschluß eines praktischen Arztes, zusammen mit einem hilfreichen Medizinstudenten, über die Sommerferien im Laboratorium zu experimentieren, die Mithilfe eines erfahrenen Biochemikers und eines interessierten Institutchefs, bildeten eine glückliche Konstellation. Kein Ansuchen um ein Forschungsprojekt, kein langes Warten auf eine Tierversuchsgenehmigung für Hunde, die durch Pankreatektomie schwer diabetisch gemacht und nur mehr begrenzt lebensfähig waren, verzögerten die Initiative. Es gäbe wohl heute noch keinen alternativen Weg, um Insulin entdecken zu können – sicher keinen so raschen und beweiskräftigen!

Insulinhaltige Extrakte aus Pankreas wurden bald zur Substitutionstherapie bei Diabetes verwendet. Man fragte nicht nach Nebenwirkungen dieser noch wenig gereinigten Extrakte, denn es ging um die Erhaltung des Lebens. Wie aber sollte man die Insulinmenge messen, wo man noch keine Ahnung von seiner komplizierten Struktur hatte? Man verwendete die Blutzuckersenkung durch Insulin am Kaninchen und lernte erst bei der Entwicklung dieser Methodik, daß dazu ein international anerkanntes Standardpräparat die Voraussetzung war (s. S. 131). Diese Bestimmungsmethode ist für Kaninchen nicht mehr belastend als die Erstellung eines Glucoseprofils beim Patienten. Wohl könnte man heute den Insulingehalt eines Injektionspräparates mit dem Radioimmunassay messen, doch würde diese Bestimmung nicht zwischen Insulinzubereitungen mit rascher oder mit verzögerter Wirkung unterscheiden können.

Chemotherapie

Vielen Lesern ist wahrscheinlich die Entdeckung des Penicillins bekannt. Die Entdeckung, daß bestimmte Schimmelpilzrassen einen Stoff abgeben, der Bakterienkulturen vernichtet, gelang *in vitro*, also mit einer alternativen Methode. Diese Methode wird auch heute im breiten Umfang verwendet, um neue wirksame chemotherapeutische Substanzen zu entdecken. Nachdem es gelungen war, ausreichende Penicillinmengen aus Schimmelpilzkulturen zu extrahieren, konnte man in Tierversuchen die gute Verträglichkeit von Penicillin feststellen. Diese ist auf eine Eigenschaft des Penicillins zurückzuführen, die man in der Gewebekultur nicht hätte entdecken können. Penicillin dringt nämlich in alle Gewebe ein, zum Glück aber nicht ins Gehirn. Wird es experimentell in das Gehirn injiziert, führt es zu schweren Krämpfen, ähnlich

wie Strychnin. Würde Penicillin aus der Blutbahn ins Gehirn übertreten, dann wäre es trotz seiner ausgezeichneten antibiotischen Wirksamkeit therapeutisch völlig nutzlos. Unter dem Druck der kriegsbedingten Situation wurde Penicillin, nach wenigen Sicherheitsuntersuchungen am Tier, anschließend sofort am Menschen erprobt und therapeutisch angewendet.

Die experimentelle Grundlage der Chemotherapie war 40 Jahre vor Einführung des Penicillins durch PAUL EHRLICH erforscht worden. Um die Jahrhundertwende war das *Treponema pallidum* als Erreger der Syphilis entdeckt worden. Es gelang zwar nicht, den Erreger ähnlich Bakterien in einer Kultur *in vitro* zu züchten, aber man konnte Kaninchen mit *Treponema pallidum* infizieren. Zu dieser Zeit hatte man bereits Hinweise, daß organische Arsenverbindungen bei einer anderen durch Protozoen hervorgerufenen Infektion von Tieren wirksam waren. Aus diesem Grund verwendete Ehrlich mit *Treponema* infizierte Kaninchen, um neu entwickelte Arsenderivate zu prüfen. Diese Arsenverbindungen waren außerordentlich giftig, woraus sich zwei Fragen ergaben: Welche Dosis erträgt das Kaninchen? Welche Dosis vernichtet die *Treponemata* im Kaninchen? Wie groß ist der Abstand zwischen der tödlichen Dosis einer Arsenverbindung für das Kaninchen und für den Erreger der Infektion? Die Verbindung „Ehrlich 606“ ergab den besten „therapeutischen Index“, d. h. den besten Quotienten zwischen der LD_{50} für das Kaninchen und der LD_{50} für *Treponema* (s. S. 116). Ohne Sicherheitsuntersuchungen, wie chronische Toxizität, Erforschung toxischer Wirkungen auf die Leber oder den Embryo, den Ausschluß krebserzeugender Wirkungen, ging man mit dieser Verbindung in den klinischen Versuch am Patienten. Aber was bedeuteten schon schwere therapeutische Zwischenfälle, wo man doch die Aussicht hatte, die Syphilis auch am Menschen zu kurieren? Ohne das künstlich infizierte Kaninchen hätte die moderne Chemotherapie gar nicht beginnen können.

Die tierexperimentelle Erforschung von Malariamitteln, die von dem in Pflanzen vorkommenden Chinin zu viel wirksameren synthetischen Mitteln führte, lieferte die Erfahrungen, mit welchen man zu einer Chemotherapie bakterieller Infektionen kam. DOMAGK infizierte Mäuse mit Streptokokken, was durch die Entwicklung einer eitrigen Peritonitis in wenigen Tagen zum Tode führt. Er versuchte die Behandlung mit einigen Farbstoffen, denen eine „desinfizierende“ Wirkung nachgesagt wurde.

Prontosil, ein leuchtend roter Farbstoff, erwies sich als voll wirksam und völlig ungiftig. Alle Mäuse überlebten die Infektion ohne die geringste toxische Wirkung. Erst später stellte sich heraus, daß es keine Alternative zu diesem Versuch gegeben hätte. Denn die Erreger, welche durch Prontosil im infizierten Tier vernichtet werden, konnten durch Pronto-

18 *Die Begründung des Tierversuches*

sil in der *In-vitro*-Kultur nicht abgetötet werden. Aus Prontosil wird nämlich erst im Organismus das chemotherapeutisch wirksame Derivat (Sulfanilamid) abgespalten, es war also nur die Vorstufe eines wirksamen Chemotherapeutikums. Wer hätte dies ahnen können? Die erste Anwendung von Prontosil am Menschen war ein wenig bekanntes, aber sehr dramatisches Ereignis. DOMAGKS kleine Tochter bekam nach Verletzung mit einem Holzsplitter eine schwere Phlegmone im Arm. Eine sofortige Amputation wäre die einzige lebensrettende Maßnahme gewesen. Es ging um Entscheidung innerhalb von Stunden. Sollte man Prontosil anwenden, da man einen Prontosil-empfindlichen Erreger der Infektion vermutete? Es lagen doch noch keinerlei Sicherheitsuntersuchungen über mögliche toxische Wirkungen der Substanz vor. Die Entscheidung lag allein bei DOMAGK. Er gab Prontosil – der Arm, vielleicht sogar das Leben seiner Tochter, wurde gerettet. Hätte es eine Alternative zu dieser Entscheidung gegeben? Wer wäre heute zu einem solchen Schritt bereit, ein weder amtlich registriertes noch klinisch geprüftes Derivat aus einer völlig neuen chemischen Gruppe therapeutisch anzuwenden?

Genetische Defekte bei Tieren

Andere Krankheitsmodelle im Tier produziert nicht der Experimentator, sondern die Natur mit Hilfe genetischer Defekte. Diese konnte man aber in Labortieren erst finden, nachdem man diese in sorgfältig kontrollierter Massentierhaltung zu züchten gelernt hatte. Erst unter diesen sorgfältigen Haltungsbedingungen fielen solche Defekte auf. Da fand man Ratten mit spontan auftretender Hypertonie, andere mit einem Mangel an Vasopressin (ein Hormon der Hypophyse), Mäuse mit krankhafter Fettsucht, mit definierten immunologischen Defekten oder großer Häufigkeit bestimmter Karzinome. Genetisch kranke Tierstämme werden seither gezüchtet und stellen das optimale Modell dar, um die Therapie relevanter Erkrankungen des Menschen untersuchen zu können.

Allergie

Nicht nur die systematische Versuchstierhaltung, sondern auch der Zufall lieferte gelegentlich ein wichtiges tierexperimentelles Krankheitsmodell. Dafür ein Beispiel: SIR HENRY DALE verwendete zur biologischen Bestimmung von Histamin die Kontraktion des Uterusmuskels nach Entnahme aus dem getöteten Meerschweinchen. Die Meerschweinchen wurden ihm vom benachbarten Hygiene-Institut geschenkt, denn es waren Tiere, die zur Testung von antidiphtheritischem Pferdeserum gebraucht worden waren und daher für weitere immunologische Tests nicht mehr verwendet werden konnten. Man sieht daraus, daß man immer schon bestrebt war, die Anzahl der Versuchstiere so klein wie möglich zu halten. Nur durch die Verwendung dieser sensibili-

sierten Tiere wurde entdeckt, daß bei der akuten allergischen Reaktion große Mengen Histamin aus dem Gewebe freigesetzt werden. Niemand kann heute abschätzen, wie vielen Menschen durch diese Entdeckung, gemacht an sensibilisierten Tieren, die man heute eigentlich nicht mehr weiter verwenden dürfte, im Laufe der Jahre das Leben gerettet wurde. Mit diesen Tieren erkannte man zum ersten Mal den Mechanismus der akuten anaphylaktischen Reaktion.

Arzneimittelentwicklung

In alten Zeiten sahen Ärzte nur die Symptome einer Krankheit und versuchten – als einzig vernünftig erscheinende Möglichkeit –, diese Symptome, so etwa Fieber oder einen Durchfall, mit Arzneimitteln zu unterdrücken. Dann lernten sie die Ursachen der beobachteten Symptome erkennen. Auf dieser Grundlage konnten Arzneimittel entwickelt werden, die die Ursache bekämpfen, etwa eine Infektion, einen Hormonmangel oder eine Blutgerinnungsstörung. Daraus resultierten viele moderne diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die zu Unrecht und oberflächlich nur als „Reparatur“ verstanden werden. Handelt es sich doch um den naturwissenschaftlich beweisbaren und damit biologisch wirksamen Teil der Therapie, neben welchem von ärztlicher Seite Behandlung und Betreuung der Persönlichkeit des Patienten nicht übersehen werden darf.

Aber die gezielten Waffen einer neuen Diagnose oder Therapie können nur nach wissenschaftlicher Analyse ihrer Funktion eingesetzt werden. Dazu bleibt der Tierversuch weiterhin unersetzbar. Doch ist dieser längst nicht mehr die Vivisektion, wie man sie im 19. Jahrhundert, zu Beginn der experimentellen Medizin, betrieben hat. Man schritt nämlich von einer Alternative zur anderen, ohne den Blick auf das Ganze zu vernachlässigen.

Der klinische Blick

Entdeckung von Arzneimitteln durch klinische Beobachtungen

F. LEMBECK

„Versuche über Arzneimittelwirkungen begannen, als der erste Arzt seinen ersten Patienten behandelte und das Resultat beobachtete, denn alle Ärzte stellen eigentlich ununterbrochen Versuche an. Zwei Patienten gleichen einander nie völlig, und der Arzt muß mit Hilfe des Experimentes herausfinden, welche Behandlung für den einzelnen Patienten am geeignetsten ist. Die Ansicht des erfahrenen Arztes ist oft die beste Richtschnur für die Behandlung des einzelnen Patienten, aber sie liefert selten gutes Beweismaterial über den Wert neuer Heilmittel. Deshalb ist oft der Versuch unternommen worden, objektives Beweismaterial über die Wirkung neuer Heilmittel zu erhalten und ein für alle mal ihren

Wert durch ein gut geplantes vollständiges Experiment zu sichern“ (GADDUM 1953).

„Dieses Arzneimittel zur Behandlung Ihrer Katze erfüllt alle Sicherheitsbedingungen, denn es wurde jahrelang am Menschen klinisch erprobt“, konnte man kürzlich in der Werbung für ein veterinär-medizinisches Präparat lesen. Die Aussage ist richtig, denn dieses Präparat steht seit Jahren in therapeutischer Verwendung am Menschen. Es zeigte sich anschließend auch für die Behandlung einer Katzenkrankheit als sehr gut wirksam. Es ist keine Ausnahme, daß viele moderne Therapeutika sowohl am Menschen wie auch am Tier verwendet werden.

Tatsächlich war der Mensch zu allen Zeiten oft auch das erste „Versuchstier“. Einige auch heute noch verwendete Arzneimittel wurden schon in frühen geschichtlichen Epochen entdeckt. Diese frühen Entdeckungen erfolgten mit der „Schnuller-Methode“, worunter zu verstehen ist, daß Menschen offenbar alles, was sie an Früchten, Blättern oder Wurzeln finden, in den Mund steckten, gekaut oder gegessen haben. So ist es zu verstehen, daß der Name „Tollkirsche“ die toxische Wirkung nach Genuß dieser Früchte recht deutlich zum Ausdruck bringt. Die abführende Wirkung des aus Rizinusbohnen gepreßten Öls war leicht zu entdecken. Aber durch welchen Zufall mag man wohl die wehenverstärkende Wirkung von Mutterkorn entdeckt haben? Man darf nicht übersehen, daß in alten Arzneibüchern fast alles zu finden war, was durch besondere Farbe, ungewöhnlichen Geschmack oder Geruch auffiel, darunter auch viele unwirksame oder giftige Extrakte, deren Gefährlichkeit man früher nicht erkennen konnte. Man bedenke, daß man Arsenik seit alters her als Roborans (kräftigendes Mittel) verwendete und erst in diesem Jahrhundert seine Unwirksamkeit und seine Kanzerogenität entdeckte. Kalomel, eine Quecksilberverbindung, galt durch Generationen als mildes Abführmittel für Kinder, bis FAEHR die schweren Schädigungen durch seinen chronischen Gebrauch beschrieb, welche weitgehend der viel später bekannt gewordenen Vergiftung mit anderen Quecksilberderivaten unter der Bezeichnung „Minimata-Disease“ entsprechen. Weil aus der Natur, somit aus „Gottes eigener Apotheke“ stammend, übersieht man auch heute nicht nur die Unwirksamkeit, sondern auch die Gefährlichkeit mancher „natürlicher Heilmittel“. Nur dem modernen Tierversuch ist zu verdanken, daß man die schädlichen Wirkungen vieler althergebrachter Arzneien aufdecken konnte.

Die Entdeckung von Arzneimittelwirkungen am Menschen ist aber keineswegs nur ein historisches Ereignis. Auch im Zeitalter systematischer Arzneimittelentwicklung einschließlich ihrer tierexperimentellen Prüfverfahren findet sie statt. Festzuhalten ist dabei, daß es sich meist um unerwartete Beobachtungen handelte, immer vorausgesetzt, daß der richtige Beobachter zur rechten Zeit anwesend war und über den

22 *Arzneimittelentwicklung*

nötigen „klinischen Blick“ verfügte. Einige Beispiele mögen dies illustrieren:

So begann die Narkose

Da reiste um 1840 ein Schaubudenbesitzer durch die Vereinigten Staaten. Er baute auf der Bühne einen einfachen chemischen Apparat auf, mit dem er Lachgas herstellen konnte. Er bat Freiwillige aus dem Publikum zum Einatmen von Lachgas auf die Bühne, die Zuschauer vergnügten sich an den komischen Bewegungen und unkontrollierten Äußerungen dieser halbnarkotisierten Personen. Man stelle sich vor, es würde heute der Zauberer eines Zirkus Kaninchen narkotisieren und herumtorkeln lassen! Die Zuschauer wären keineswegs belustigt, sondern empört. Bei einer Lachgas-Belustigung war 1844 zufällig ein Mann mit klinischem Blick anwesend, nämlich der Zahnarzt HORACE WELLS. Das noch leicht benommene Opfer stolperte über die erste Bankreihe, verletzte sich dabei, ohne aber über Schmerzen zu klagen. Diese kurze Beobachtung rief in Dr. WELLS die Idee wach, nach Einatmen von Lachgas durch den Patienten einen Zahn zu extrahieren. Diese kurze Beobachtung leitete die Entwicklung der modernen Narkose ein!

Herzmittel

Die Wirkung von Digitalis (als gemeinsamer Name für herzwirksame Glykoside verwendet) wurde am Menschen entdeckt. Dies geschah in der Armenpraxis von Dr. WILLIAM WITHERING um 1780 in Birmingham unter Bedingungen, die wir uns heute kaum vorstellen können. Er betreute eine ungeheure Anzahl von Elenden, für die damals aber jegliche wirksame Therapie fehlte. Die Zustände in der Praxis übertrafen wahrscheinlich alles, was heute aus Katastrophengebieten der Dritten Welt zu uns dringt. In diesem Massenbetrieb erfuhr Dr. WITHERING durch eine Kräuterfrau von einem Teegemisch, das bei Wassersucht (meist durch Herzfehler hervorgerufene Ödeme) hilft und das Leben wieder erträglich macht. Er fand, daß nur Fingerhut die wirksame Droge im Teegemisch sein könne und prüfte seine Wirkung. Bald war er sich der engen Grenzen zwischen therapeutischer und toxischer Wirkung bewußt. Dr. Withering hatte im richtigen Augenblick den „klinischen Blick“. Es war der Start einer neuen Therapie, deren tierexperimentelle und klinische Entwicklung Generationen dauerte, um den gegenwärtigen Stand der klinischen Therapie mit gereinigten Glykosiden zu erreichen (ERDMANN, GREEFF u. SKOU 1986).

Blutzuckersenkung

Die Entdeckung von Prontosil, dem ersten chemotherapeutisch wirksamen Sulfonamid, wurde auf S. 17 beschrieben. Durch Abwandlung seiner Struktur kam man in den folgenden Jahren zu Derivaten, die sich als wesentlich wirksamer erwiesen. Dem klinischen Wunsch nach einem

injizierbaren Derivat wurde ebenfalls nachgegangen und ein dafür geeignetes Derivat schließlich zur klinischen Erprobung freigegeben. Die klinische Verträglichkeit dieses Präparates war aber enttäuschend, denn die Patienten wurden kurze Zeit nach der Injektion unruhig und litten unter Schweißausbruch. Dem „klinischen Blick“ der Untersucher (FRANKE u. FUCHS 1955) fiel die Ähnlichkeit dieser Symptome mit denen der Hypoglykämie auf, wie man sie nach einer zu hohen Dosis von Insulin beobachten kann. Blutzuckerbestimmungen ergaben die Richtigkeit dieser Vermutungen, denn dieses Sulfonamid führte zu einem Blutzuckerabfall; die Symptome konnten durch Glucosegabe behoben werden. Dies war die Entdeckung einer neuen Behandlungsmöglichkeit des Diabetes, die aber erst im Gefolge zahlreicher weiterer tierexperimenteller und klinischer Arbeiten in den Rahmen eingefügt werden konnte, in dem ihre Anwendung heute gerechtfertigt ist.

Hochdrucktherapie

Wie sehr sich tierexperimentelle und klinische Forschungen ergänzen, zeigt die Entdeckung der blutdrucksenkenden Wirkung von Clonidin (Catapresan). Die Verbindung stammt aus einer chemischen Gruppe mit gefäßverengender Wirkung. Man fand, daß Clonidin leicht in die Haut eindringt und die Muskel kontrahiert, die am Haarbalg ansetzen, wodurch sich die Haare aufrichten. Aufgerichtete Haare werden vom Elektrorasierer kürzer abgeschnitten, und man verwendete Clonidin als Zusatz zu einem „Preshave“. Nachfolgende Elektrorasierer waren aber wirksamer, wodurch ein Preshave überflüssig wurde. Dann überlegte man die Verwendung von Clonidin bei Schnupfen, weil Gefäßkontraktion zu einer Anschwellung der entzündeten Nasenschleimhaut führt, was das Atmen erleichtert. Ein Fläschchen mit konzentrierter Clonidinlösung stand damals auf dem Schreibtisch des Pharmakologen, der diese Anwendung untersuchen sollte und der zufällig auch Schnupfen hatte. Die Gelegenheit ausnützend, tropfte er sich eine reichliche Menge dieser Lösung in die Nase. Man fand ihn tiefschlafend an seinem Schreibtisch, und der „klinische Blick“ ließ vermuten, daß Clonidin eine schlafmachende Wirkung haben könnte. Dazu mußte man aber zuerst seine Kreislaufwirkung tierexperimentell untersuchen, um eine anwendbare Dosis zu ermitteln. Erst dabei zeigte sich in Versuchen am narkotisierten Hund, daß Clonidin über Beeinflussung der zentralen Kreislaufregulation zu einer langdauernden blutdrucksenkenden Wirkung führt. Erst aus diesen Untersuchungen konnte die klinische Anwendung zur Behandlung der Hypertonie abgeleitet werden (KOBINGER 1984). Man erkennt daraus, daß nur die Ergänzung von tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen zielführend war, weil nur so irrtümliche Verwendungen ausgeschlossen werden konnten.

Contergan

Auf einer kürzlichen Bahnfahrt saß neben mir ein junges Ehepaar. Er hatte die verkrüppelten Hände und Unterarme, wie sie für ein Contergan-Opfer typisch sind, und seine Frau half ihm geschickt bei allem, was er nicht tun konnte. Dieser Anblick machte mir deutlich, wieviel Zeit seit dieser schockierenden Katastrophe schon wieder verstrichen ist und wie nachhaltig die Folgen sind, entstanden, weil seine Mutter in ihren ersten Schwangerschaftsmonaten Contergan als scheinbar harmloses Schlafmittel verwendet hatte. Wie konnten diese Mißbildungen auftreten, wo doch Contergan nichts dergleichen in den vorangegangenen tierexperimentellen Untersuchungen gezeigt hatte? Neue und entsprechende Sicherheitsuntersuchungen wurden seither entwickelt und sind für alle neu entwickelten Arzneimittel vorgeschrieben. Es ist immerhin beruhigend, feststellen zu können, daß keine weiteren Mißbildungen dieser Art durch ein anderes während der Schwangerschaft gegebenes Medikament mehr aufgetreten sind. Aber erinnern wir uns daran, wie die Zusammenhänge zwischen Contergan-Einnahme und dem Auftreten von Mißbildungen entdeckt wurden: Bei einem Kinderärztekongreß wurde über einige wenige Fälle dieser ungewöhnlichen Mißbildungen bei Neugeborenen berichtet. Dadurch wurde der „klinische Blick“ anderer Tagungsteilnehmer wach, die ebenfalls ganz ähnliche, sehr vereinzelt vorkommende Beobachtungen gemacht hatten. Erst die Zusammenfassung dieser Einzelbeobachtungen führte bald auf die richtige Spur, nämlich auf die Einnahme von Contergan.

Literatur

- Erdmann, E., K. Greef, J. C. Skou: Cardiac Glycosides 1785–1985. Biochemistry-Pharmacology-Clinical Relevance. Boehringer Mannheim International Symposium. Steinkopff, Darmstadt 1986
- Franke, H., J. Fuchs: Ein neues antidiabetisches Prinzip. Dtsch. med. Wschr. 40 (1955) 1449–1452
- Gaddum, J. H.: Über klinische Erprobung von neuen Arzneimitteln. Wien. klin. Wschr. 16 (1953) 297–301
- Kobinger, W.: Central anti-hypertensives. Haemodynamics, Hormones & Inflammation 2 (1984) 107–123

Das unerwartete Ergebnis

Erkenntnisse im Tierversuch: das Tor zum Verstehen von Funktion, Diagnose und Therapie

U. HOLZER

Im Zusammenhang mit wichtigen Entdeckungen im Tierversuch wird oft bemerkt, die Bedeutung von Tierversuchen würde überbewertet, falls Tierversuchen nicht überhaupt jeglicher Nutzen für Medizin und Naturwissenschaften, selbst in der Vergangenheit, aberkannt wird. In Wirklichkeit stellt der Großteil unseres heutigen biologisch-medizinischen Wissens das Ergebnis geplanter Forschung dar, welche auch Tierversuche eingeschlossen hat. Darüber hinaus haben aber auch rein zufällige Beobachtungen, die nichts mit der Fragestellung der jeweiligen Experimente zu tun hatten, zu bedeutenden Fortschritten im Wissen um den menschlichen Organismus und die Möglichkeiten der Therapie von Erkrankungen geführt. Solche nicht eingeplanten und darum unerwarteten Ergebnisse tierexperimenteller Forschung sollen in diesem Abschnitt erläutert und in ihrer wissenschaftlichen Bedeutung analysiert werden.

1904 arbeitete HENRY H. DALE im Forschungsinstitut des Wellcome Trust an der pharmakologischen Aufklärung der Inhaltsstoffe des Mutterkorns. Eines Tages bekam er von den Chemikern einen Nebennierenextrakt, um wie schon öfter vorher zu überprüfen, wie stark der Extrakt blutdrucksteigernd wirkte. Man wußte schon, daß diese blutdrucksteigernden Effekte auf eine Substanz namens Adrenalin zurückzuführen waren, aber es gab noch keine chemisch-analytischen Methoden zur Adrenalinbestimmung. DALE hatte gerade einen Versuch über die Wirkung von Ergotamin, einem Wirkstoff im Mutterkorn, auf den Blutdruck einer narkotisierten Katze abgeschlossen. Dieses Versuchstier war ihm gerade recht, zum Ende des Experiments auch noch den Nebennierenextrakt zu testen. Zur Verwunderung der Experimentatoren und entgegen allen früheren Befunden führte die Injektion einer kleinen Menge des adrenalinhaltigen Extrakts nicht zu einem *Anstieg*, sondern zu einer *Senkung* des Blutdrucks. Als dieses Phänomen auch an einem anderen Tag beobachtet wurde, schloß DALE einen Zufall aus und begann eine genaue Untersuchung dieses Effekts. Diese sogenannte „Adrenalinumkehr“ war der erste Hinweis darauf, daß Adrenalin im Organismus über zwei Typen von Rezeptoren wirkt: nämlich über sogenannte α -Rezeptoren mit u. a. einer blutdrucksteigernden Wirkung und über β -Rezeptoren mit einer blutdrucksenkenden Wirkung. Letztere wird allerdings erst sichtbar, wenn die Adrenalinwirkung an den α -Rezeptoren durch sogenannte α -Blocker, wie z.B. das Ergotamin, verhindert wird. Freilich bedurfte es noch jahrzehntelanger weiterer chemischer, physiologischer und pharmakologischer Forschung, bis

diese erste Beobachtung, die nur am lebenden, narkotisierten Tier möglich war, zur Anwendung von α - und β -Blockern in der Therapie von Herz- und Kreislaufkrankungen führen konnte.

In ähnlichen Versuchen entdeckte DALE die blutdrucksenkende Wirkung von Histamin und schuf damit die wesentlichen Grundlagen für die Erforschung von allergischen Prozessen.

In den vierziger Jahren arbeitete W. PATON in Oxford an der pharmakologischen Charakterisierung von muskellähmenden Stoffen (bisquartären Polymethylensalzen), welche wie das Pfeilgift Curare wirken. Bei Versuchen am isolierten Froschmuskel zeigte sich, daß eine Substanz dieser Serie (Dekamethonium) muskelrelaxierend wirkte, eine andere (Hexamethonium) jedoch diesen Effekt hemmte. Da ein Antagonist gegen Muskelrelaxantien auch klinisch interessant schien, wurde dieser scheinbare Antagonist auch an narkotisierten Katzen getestet. Zusätzlich zu der erwarteten Wirkung beobachteten die Forscher hier einen unerwarteten Blutdruckabfall. Dieser Effekt, der zum Unterschied von der muskulären Wirkung nur am Tier mit intaktem Herz-Kreislauf-System beobachtet werden konnte, ließ sich in allen folgenden Versuchen bestätigen. Seine weitere Untersuchung führte schließlich zur Einführung des Hexamethoniums als dem ersten Medikament gegen Bluthochdruck.

Gerade die Erforschung der Regulation des Blutdruckes macht deutlich, daß bei einem so komplexen Geschehen auf den Versuch am ganzen Tier nicht verzichtet werden kann: Der Blutdruck hängt ja nicht nur von der Erweiterung oder Verengung der Blutgefäße und von der Herzleistung ab, die beide unter der Kontrolle des autonomen Nervensystems stehen. Übergeordnete Zentren im Hirnstamm spielen in diesem Regelkreis eine wichtige, wenn auch noch nicht genau geklärte Rolle. Aber nicht nur das Nervensystem steuert den Blutdruck – auch eine Reihe hormoneller Faktoren ist daran beteiligt: Sinkt der periphere Blutdruck ab, scheiden die Nieren das Hormon Renin aus. Dieses wiederum spaltet aus einem in der Leber gebildeten Peptid Angiotensin I ab, welches im Blut durch ein Enzym in Angiotensin II gespalten wird. Angiotensin verengt einerseits die peripheren Blutgefäße und erhöht damit den Blutdruck, andererseits setzt es aus der Nebennierenrinde Aldosteron frei. Dieses Hormon bewirkt, daß die Nieren Salz im Körper zurückhalten, und verursacht somit eine Zunahme des Blutvolumens und dadurch eine Blutdrucksteigerung.

Da die Erkrankung an Bluthochdruck sehr häufig ist und oft zu Todesfällen infolge Schlaganfall, Herzinfarkt oder chronischen Nierenerkrankungen führt, ist es verständlich, daß immer neue und verbesserte Therapiemöglichkeiten für Hochdruckpatienten gesucht werden. Versuche an einem Rattenstamm, der an genetisch bedingtem Bluthochdruck leidet, haben Fortschritte in der Therapie erbracht. Die Kenntnis

der Bedeutung von Aldosteron ließ die kochsalzarme Diät zusammen mit Diuretika (Entwässerungsmitteln) zu einem wesentlichen Bestandteil der Hochdrucktherapie werden. Ein weiterer Fortschritt bei bis dahin schlecht behandelbaren Hypertonikern wurde mit der Einführung des Clonidin, das im Hirnstamm blutdrucksenkend wirkt, erreicht. Vor einigen Jahren erst wurden Substanzen entwickelt, die die Umwandlung des Angiotensin I in das Angiotensin II hemmen. Aufgrund der Verschiedenheit der Patienten untereinander und auch der oft unterschiedlichen Ursachen für Hypertonie gibt es jedoch immer noch Patienten, denen mit den bisher bekannten Mitteln nicht oder nur wenig geholfen werden kann. In jüngster Zeit erst wurde entdeckt, daß das Herz selbst ein Hormon produziert, das die Salzausscheidung, damit auch die Harnausscheidung, fördert, die Blutgefäße erweitern kann und dadurch den Blutdruck zu senken imstande ist. Inwieweit dieses Atriale Natriuretische Peptid eine Rolle in der Behandlung der Hypertonie spielen wird, können erst weitere Forschungsarbeiten zeigen, die zunächst nur im Tierversuch möglich sind.

Vielfach wird der Vorwurf erhoben, Tierversuche würden am wachen Tier ohne jede Schmerzbekämpfung durchgeführt. Doch gerade am Beispiel der Herz- und Kreislaufforschung kann die Bedeutung der Narkose für den Versuch gut demonstriert werden. Jeder weiß, daß durch Erregung, Angst oder starken Schmerz der Blutdruck ansteigt. Dies wird vorwiegend durch die Freisetzung von Adrenalin aus der Nebenniere im Rahmen der Streßantwort bedingt. Es ist leicht einzusehen, daß die komplexen nervösen und hormonellen Reaktionen, die wir gemeinhin als Streßantwort bezeichnen, jedes Versuchsergebnis von vornherein verfälschen müssen. Lange bevor noch ein einziger der Faktoren, die im Streß eine Rolle spielen, bekannt war, forderte schon CARL LUDWIG, Professor für Physiologie in Leipzig in der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts, die seit ca. 1850 eingeführten Methoden der Anästhesie (s. S. 22) aus methodischen und ethischen Erwägungen unbedingt bei den Tierversuchen anzuwenden.

Auf unvorhergesehenen Beobachtungen beruht eine beträchtliche Anzahl biologisch-medizinischer Erkenntnisse. Auch die Entdeckung, daß die Zuckerkrankheit auf einer mangelnden Funktion der Bauchspeicheldrüse beruht, war eine zufällige Beobachtung. Alle diese Beispiele sollen zeigen, daß – im Tierversuch wohl öfter als irgendwo anders – unerwartete Ergebnisse auftauchen, die zunächst verwirrend, dann interessant und in ihrer weiteren Verfolgung von weltweiter therapeutischer Bedeutung waren. Der Tierversuch ist aber keine Ausnahme: Das in Tablettenform anwendbare Penicillin wurde nur entdeckt, weil die Hersteller dem Ansatz der Schimmelpilzkultur einen Stoff zusetzten, der das Wachstum von Bakterien verhindern sollte. Dieser Stoff wurde jedoch in das Penicillinmolekül eingebaut und machte damit das Penicillin widerstandsfähig gegen Magensäure.

Es muß auch nicht immer ein Forscher selbst sein, der das ungewöhnliche Ergebnis liefert: Prof. RINGER in London durchströmte Ende des 19. Jahrhunderts isolierte Froschherzen mit einer Natriumchloridlösung; man wußte bereits, daß ein ausreichender Salzgehalt notwendig ist. Als der Laborant einmal nicht anwesend war, löste der Professor selbst das Salz in destilliertem Wasser. Der Versuch wollte nicht so recht laufen und gelang erst wieder zufriedenstellend, nachdem der Laborant zurückgekehrt war. Er gestand dem Professor, daß er statt destilliertem Wasser immer Londoner Leitungswasser zur Herstellung der Lösung für die Versuche genommen hatte. Dieses Wasser enthielt außer Natrium und Chlorid noch andere Ionen – seither weiß man, wie nötig auch diese sind.

Bei der Erwähnung von wichtigen Entdeckungen mit Hilfe von Tierversuchen hört man öfter als Einwand, die wirklich wichtigen Entdeckungen seien doch schon alle gemacht, heute brauche niemand mehr Tierversuche, heute seien wir über dieses Stadium hinaus. Leider können wir auf diese Methode der Forschung noch lange nicht verzichten. Der menschliche Organismus ist derart komplex und in vielen seiner Funktionen noch so unzureichend aufgeklärt, daß bis jetzt niemand imstande ist, einen Computer so zu programmieren, daß dieser die Funktion unseres Körpers auch nur annähernd simulieren könnte (s. S. 124). Und wir dürfen die vielen Patienten nicht vergessen, die noch nicht zufriedenstellend behandelt werden können: So gibt es z. B. für viele Erkrankungen des Nervensystems noch nicht einmal eine Linderung, nicht zu reden von einer kausalen Therapie. Verschiedene Formen von rheumatischen Erkrankungen können nur teilweise gelindert, aber nicht kausal behandelt werden. Sollen wir Tausende von Patienten, die daran leiden und infolge ihrer Krankheit zu Krüppeln werden, im Stich lassen und ihnen jede Hoffnung nehmen, weil keine adäquaten Forschungsmethoden zur Aufklärung des Krankheitsmechanismus mehr angewendet werden?

Natürlich kann ein Forscher nie mit Sicherheit sagen, ob sein Experiment das erwartete Ergebnis liefern wird. In einem solchen Fall würde er das Experiment gar nicht erst benötigen. Dennoch wird er natürlich seine Experimente möglichst gut vorausplanen, dabei muß er aber immer auf unvorhergesehene Ereignisse gefaßt sein. Die Qualität des Forschers zeigt sich dann darin, wie er auf solche unvorhergesehene Ergebnisse reagiert, ob er, wie DALE oder PATON, imstande sein wird, eine ungewöhnliche Beobachtung nicht einfach als schiefgegangenes Experiment zu übergehen, sondern ihre besondere Bedeutung als neue Erkenntnis zu erfassen und so auch zu erforschen. „Le hazard n’atteint que les esprits préparés.“

Literatur

Dale, H.H.: Adventures in Physiology.
Pergamon Press, London 1953

Issekutz, B.: Die Geschichte der Arzneimittelforschung. Akadémiai Kiadó, Budapest 1971

Paton, W.D.M.: Hexamethonium. Brit. J. clin. Pharm. 13 (1982) 7-14

Strategische Entwicklungen

Gezielte Suche neuer Arzneimittel im Tierversuch

R. KILCHES

In diesem Jahrhundert wurde unser Leben und alles, was irgendwie damit zusammenhängt, von der Chemie geprägt (Abb. 1). Analytische Verfahren erlaubten, die chemische Struktur selbst kompliziertester Moleküle aufzuklären, die in Mikroorganismen, Pflanzen oder Tieren vorkommen (organische Chemie). Für diese Entwicklung gilt die Synthese von Harnstoff durch WÖHLER vor 150 Jahren als Startpunkt, denn er stellte erstmals in der Retorte etwas her, wozu man vorher nur die „Natur“ für fähig hielt. Mittlerweile wurde es eine Frage der Verfahrenstechnik und der Wirtschaftlichkeit, ob man eine organische Substanz „in der Retorte“ (d.h. in großtechnischen Chemieanlagen) synthetisiert, ob man sie von Mikroorganismen aus Vorstufen synthetisieren läßt (z. B. Vitamin C, Penicillin oder Steroidhormone) oder neuerdings gentechnologisch herstellt, indem man die Peptidsynthese-Maschinerie in einen Mikroorganismus einschleust (z. B. Insulin). Die Vielfalt der Synthesemöglichkeiten ergaben, daß man heute viel mehr synthetische Stoffe kennt als in der Natur vorkommen.

Synthetische Waschmittel und Kunstfasern, Kunststoffverpackungen und Plastikrohre, Pflanzenschutzstoffe und Konservierungsmittel gehören heute ebenso zum Alltag wie die nicht endenwollende Zahl leuchtender und haftfähiger Farben für Druck, Kleidung, Farbfilme oder unser geliebtes Auto.

Daher ist es nicht verwunderlich, daß man auch Arzneimittel, die man ursprünglich aus der Pflanze isoliert hatte, sehr bald zu synthetisieren versuchte. Gelingt dies, war damit auch die Möglichkeit zur Synthese ähnlicher Verbindungen gegeben. So gelangte man zu der großen Zahl von Verbindungen mit wesentlichen therapeutischen Wirkungen.

Drei Gruppen kann man hier unterscheiden:

1. Ein Stoff aus der Natur dient als Modell für die Synthese analoger Verbindungen, die billiger und besser wirksam, weniger toxisch und mit weniger Nebenwirkungen behaftet sind. Als Beispiele seien genannt: Vom Kokain kam man zu synthetischen Lokalanästhetika, vom Mor-



„Wir haben 605 von diesen Substanzen geprüft,
jetzt reicht's mir, Professor Ehrlich!“

Abb. 1 *Screening-Methoden* werden verwendet, um aus einer Reihe chemisch ähnlicher Verbindungen im Tierversuch die Substanz mit der höchsten Wirksamkeit, den geringsten Nebenwirkungen und der für die Therapie zweckmäßigsten Wirkungsdauer zu ermitteln. Aus diesen tierexperimentellen Ergebnissen kann der Chemiker ableiten, welche weiteren Substanzen vielleicht noch bessere Eigenschaften erwarten lassen. Wann ist die beste Substanz gefunden? Die Skizze zeigt, daß dem Mitarbeiter von Professor *Ehrlich* bei der Substanz 605 die Geduld riß. *Paul Ehrlich* suchte um 1910 unter organischen Arsenverbindungen nach der Substanz mit der höchsten Wirksamkeit gegen den Erreger der Syphilis und mit der geringsten Toxizität für das infizierte Tier. Dies war die Begründung der modernen Chemotherapie. Er dürfte aber kaum 606 Substanzen getestet haben. „606“ war wahrscheinlich die 6. Verbindung aus der 6. Synthese-Serie. Es wurde klinisch eingeführt und war über Jahrzehnte das einzige wirksame Therapeutikum bei Syphilis, bis es von dem noch wirksameren und ungiftigen Penicillin abgelöst wurde.

phin zur synthetischen Analgetika, vom Cortison zum spezifisch entzündungshemmenden Dexamethason.

2. Nur in wenigen Ausnahmen konnte man keine synthetisierbare Analoga eines Naturstoffes herstellen, so bei den herzwirksamen Glykosiden (*Digitalis*), bei einigen Hormonen und bestimmten Antibiotika. In machen Fällen aber wurde das isolierte Naturprodukt erst durch nachfolgende Teilsynthese zu einem spezifischen Arzneimittel. Mit dieser Methode gewann man aus Mutterkornalkaloiden das spezifisch uteruswirksame Methylergobasin und das spezifisch auf Hirnstrukturen wir-

kende Bromocryptin, so erzielte man Penicilline mit oraler Wirksamkeit oder einem speziellen antibiotischen Spektrum.

3. Zunehmend aber fand man mehr und mehr Substanzen mit Arzneimittelwirkung, für welche die Natur kein Modell geliefert hat. Als Beispiel kann man die modernen Narkosemittel, Entwässerungsmittel, Psychopharmaka und Tuberkulostatika nennen.

Die Möglichkeit, nicht nur einen Wirkstoff, sondern auch viele chemisch ähnliche Stoffe zu synthetisieren, verlangte neue Strategien. Denn von Interesse waren nur die Verbindungen mit bester Wirksamkeit und geringster Toxizität. Beides ließ sich nicht aus der chemischen Struktur ableiten, obwohl man aus ihr bestimmte Eigenschaften, wie Wasserlöslichkeit oder Bindungsfähigkeit im Gewebe, voraussagen kann. Die pharmakologischen Wirkungen hingegen sind zu kompliziert, um sichere Voraussagen machen zu können. Daher mußte die Wirksamkeit mit geeigneten biologischen Versuchen gemessen werden, um das wirksamste Derivat herauszufinden. Diese Methode nennt man „Screening“, zu deutsch „aussieben“. Es war verständlich, daß man dafür möglichst einfache Methoden verwendete, um rasch einen Überblick zu gewinnen. Dieses Screening umfaßt jeweils mehrere Methoden.

Ein Vergleich mit Farbstoffen soll dies zeigen: Eine neue Reihe schöner roter Textilfarbstoffe imponiert zunächst nur optisch. Hersteller und Käufer sind aber nicht nur an der Leuchtkraft, sondern auch an der Qualität interessiert. Sie fragen, ob die Farbe fest an den Textilfasern haftet, Kochen, Bügeln und chemische Reinigung aushält, lichtecht ist und nicht auf die Haut oder andere Textilien abfärbt. Jede dieser Eigenschaften muß daher geprüft werden. Ähnlich ist es beim Auto. Alle Innovationen werden lange vor dem Einbau in eine neue Serie einzeln geprüft: die Abriebfestigkeit der Bremsbeläge, die Temperaturabhängigkeit der Schmiermittel, die Lebensdauer der Zündkerzen. Nicht anders ist es bei den pharmakologischen Eigenschaften von analogen Verbindungen eines bekannten Arzneimittels. Dazu einige Beispiele:

1. Bald nach Entdeckung der Mikroben fand man, daß man diese nicht nur durch Hitze, sondern auch durch chemische Substanzen vernichten kann. Das erste Desinfektionsmittel war Phenol. Vom Phenol abgeleitete Verbindungen ergaben aber eine höhere Wirksamkeit, und man drückte mit dem „Phenol-Index“ aus, um wieviel wirksamer eine solche Verbindung als Phenol war. Dies war nur ein erster Prüfbericht, denn inzwischen wird nicht nur die Wirksamkeit geprüft, sondern auch die Anwendbarkeit, sei es im Schwimmbad, im Operationssaal oder als Zusatz zu einem Hautpflegemittel.
2. Eine „Unendliche Geschichte“ scheint das Screening bei der Suche nach Antibiotika darzustellen. Viele infektiöse Mikroorganismen kann

man *in vitro* in einer Kultur züchten. Zusatz eines Antibiotikums läßt die Wachstumshemmung der Mikroorganismen erkennen. Mit dieser Methode konnte man ferner ermitteln, welche Schimmelpilzarten besonders viel Penicillin herstellen. Nach Untersuchung hunderttausender Arten fanden sich einige, welche die mehr als tausendfache Menge von Penicillin als die ursprünglich verwendeten Schimmelpilzarten liefern, woraus sich eine enorme Verbilligung des Penicillins ergab.

Das Screening *in vitro* genügt aber nicht, denn erst durch die folgende Anwendung am künstlich infizierten Tier (s. S. 17) kann man erkennen, ob die antibiotisch wirksame Substanz auch vom Wirtsorganismus vertragen wird. Schon die ersten tierexperimentellen Untersuchungen ergaben, daß über 90% der *in vitro* antibiotisch wirksamen Substanzen als zu toxisch ausgeschieden werden müssen.

Die Entdeckung „neuer Generationen“ von Antibiotika scheint unerschöpflich zu sein. Im Jahre 1944 entdeckte WAKSMAN in bestimmten Strahlenpilzen das erste gegen Tuberkulose wirksame Antibiotikum, nämlich Streptomycin. Aus bestimmten Arten dieser Pilze wurden zahlreiche weitere Antibiotika isoliert, die heute in therapeutischer Verwendung stehen. Eine neue, erst 1981 entdeckte Gruppe, die Avermectine, verdient besondere Erwähnung. Diese Substanzen haben keine antibiotische Wirkung gegen Bakterien, eignen sich aber für die Bekämpfung parasitischer Würmer. Mit diesen Stoffen ist erstmalig eine wirksame und leicht anwendbare Therapie der Flußblindheit (Onchozerkose) möglich geworden. An dieser Krankheit leiden in zentralafrikanischen und lateinamerikanischen Ländern 30–40 Millionen Menschen, und an deren Folgen sind über eine Million Menschen erblindet. Mit zwei Tabletten, die wenige Milligramm des Antibiotikums enthalten, im Abstand von einem Jahr verabreicht, kann die Krankheit geheilt werden. Ein halbsynthetisches Analog ermöglicht bei Nutztieren die gleichzeitige Behandlung von Infekten durch Würmer, Milben und Zecken.

3. Da man eine Serie neuer Verbindungen nicht auf ihre „Gesamtwirkung“, sondern auf einzelne pharmakologische Wirkungen untersucht, verwendet man in hohem Maße isolierte Organe (s. S. 79). Ein isolierter Darmmuskel oder ein isoliertes Herz lassen Wirkungen meßbarer erfassen, welche den Muskel oder seine dazugehörigen Nerven betreffen. An einem wenige Zentimeter langen Stückchen isolierten Meer-schweinchendarms kann man bereits Wirkungen auf den Peristaltik-Reflex untersuchen. Seit einigen Jahren ist es möglich, isolierte Nervenzellen zu züchten. Mit komplizierten elektronischen Ableitungen kann man ihre Funktion unter Arzneimittelwirkung erfassen. Durch Verwendung radioaktiv-markierter Verbindungen wird ihre spezifische Bindung an bestimmte Rezeptoren in kleinen Gewebeproben quantifizierbar. Hat man *in vivo* entdeckt, daß ein Arzneimittel ein bestimmtes

Enzym beeinflusst, kann man ähnliche Verbindungen auf ihre Wirkung am isolierten Enzymsystem erfassen.

Jahr um Jahr kommen neue und verbesserte „isolierte Systeme“ in Verwendung. All diesen Screening-Methoden ist gemeinsam, daß man *eine* spezifische Wirkung in kurzer Zeit quantitativ erfassen kann. Dadurch konnte eine große Anzahl weniger wirksamer Derivate schon sehr frühzeitig als ungeeignet „ausgesiebt“ werden.

Die Ausbeute der verwendeten Methoden beruht auf langjähriger Erfahrung. So kann man herzwirksame Glykoside (Digitalis) nur am Herz von Frosch oder Meerschweinchen, nicht aber an dem von Kröte oder Ratte testen, da sie an den letzteren unwirksam sind, was auch biochemisch begründbar ist. Für bestimmte, allerdings sehr beschränkte Fragestellungen verwendet man auch Material aus dem Schlachthof (s. S. 84) oder menschliches Operationsmaterial (s. S. 87). Man möge daraus erkennen, daß man die Verwendung des isolierten Organs oder Gewebes (S. 65–69 u. 97) nach wie vor weiterentwickelt und somit Alternativen zum Versuch am ganzen Tier von erheblicher Bedeutung schafft!

4. Weitere Screening-Methoden verlangen aber die Verwendung intakter Tiere (s. S. 14 u. 142). Die moderne Labortechnologie erlaubt es aber, viele Körperfunktionen an der narkotisierten Ratte zu messen, die man vor etwa 30 Jahren nur an Katze oder Hund ermitteln konnte. Auch für einen Einblick in Funktionen des Zentralnervensystems dient heute vorwiegend die Ratte. Schon aus ihrem Verhalten unter bestimmten Testbedingungen läßt sich das Wirkungsprofil vieler Substanzen definieren (s. S. 200). Selbst komplizierte Vorgänge im Nervensystem (s. S. 203) und auch das gesamte Gebiet der Schmerzforschung (s. S. 208) benützt heute nicht nur vorwiegend die Ratte, sondern auch hochentwickelte isolierte Systeme, wie etwa Abb. 17 auf S. 209 zeigt. Viele Entwicklungen waren erst durch die Verfeinerung von Meßverfahren zu erreichen (s. S. 122). Sowohl dadurch wie auch durch die moderne Züchtung von Laboratoriumstieren (s. S. 255) konnte man erreichen, mit viel weniger Versuchstieren und rascher zu gesicherten Aussagen zu kommen. Daraus ergibt sich, daß die „Testpyramide“ (s. S. 39), wie sie in der modernen pharmazeutischen Industrie verwendet wird, durch zahlreiche Schritte der Grundlagenforschung heute mit viel weniger Versuchstieren aufgebaut werden kann.

Da man von einem Arzneimittel nicht nur Wirksamkeit, sondern auch Sicherheit verlangt, muß das Screening auch auf derartige Untersuchungen ausgedehnt werden. Dazu gehören Untersuchungen über Resorption, Bindung an Organe, Abbau und Ausscheidung. Mikrochemische Verfahren und Isotopentechnik boten den entscheidenden Durchbruch, um genau meßbare Ergebnisse an relativ wenigen Tieren zu erhalten. Die Summe der für solche Untersuchungen verwendeten Tie-

re bleibt aber relativ groß, weil man bei Arzneimitteln auch die Sicherheit bei langdauernder Anwendung, bei Chemikalien des täglichen Gebrauches (s. S. 51, 54) sogar den lebenslangen Kontakt eines Menschen berücksichtigen muß.

Abschließend sei gesagt, daß es längst nicht mehr ein „Lustig-darauflos-Synthetisieren und -Experimentieren“ ist, wie es immer noch behauptet wird, wenn von der Arzneimittelentwicklung die Rede ist. Hier herrschen Netzpläne und sorgfältige Kalkulationen vor, um Zeit und Aufwand, einschließlich der Zahl der Versuchstiere, zu reduzieren. Bei einem der neuen Arzneistoffe aus den letzten Jahren wurde eine genaue Kalkulation vorgelegt: Entwicklungszeit 12 Jahre, Arbeitsaufwand vom ersten Wirkungshinweis bis zum Beginn des Verkaufes 4000 Mann-Jahre, Finanzaufwand 400 Millionen Schweizer Franken. Diese Zahlen zeigen, daß man im Bereich der Testpyramide die Entwicklung alternativer Methoden gar nicht zu fördern braucht, denn zur Strategie der modernen Arzneimittelentwicklung gehört, jede mögliche alternative Methode auch sofort aufzugreifen und zu nutzen.

Der besondere Wert dieser Strategie liegt darin, daß nicht nur Durchbrüche zu neuen Therapiegebieten erzielt werden, sondern vorhandene Arzneimittel ständig durch bessere und wirksamere ersetzt werden. Das chemisch reine Penicillin-Derivat von 1986 kann nicht mehr mit dem ungereinigten Penicillin-haltigen Extrakt verglichen werden, der 1946 in Verwendung kam. Auch der Golf 1986 hat mit dem Volkswagen 1936 nur mehr das „VW“ auf dem Kühler gemeinsam. Die Selektion besserer Arzneimittel benötigt geeignete Versuchstiere. Sie folgt damit anderen Entwicklungen in der Biologie. Bei der Züchtung neuer Obst- und Gemüsesorten testet man auch nicht nur deren Geschmack, sondern auch den Ertrag, die Klimafestigkeit, die Lagerfähigkeit und den Düngemittelbedarf. Bei Züchtung von Hühnerrassen ermittelt man solche, die sich für Fleisch- oder Eierproduktion eignen. Jede dieser strategischen Entwicklungen in Industriestaaten, die Anwendung einer erfolgreichen Entwicklung, besonders bei Arzneimitteln, trägt somit zur Lösung vieler Probleme in den Ländern der Dritten Welt bei. Das Opfer an Versuchstieren reduziert wahrscheinlich besser als viele andere Maßnahmen das Elend in Entwicklungsländern.

Von der Maus zum Menschen

Übertragbarkeit von tierexperimentellen Ergebnissen auf den Menschen

W. KOBINGER

Tierversuche sind nicht übertragbar

Von Tierversuchsgegnern wird häufig die Behauptung aufgestellt, die Resultate von Tierversuchen wären nicht auf den Menschen übertragbar und daher wertlos. Versucht man Gründe für diese Behauptung aufzuspüren, dann stößt man auf Beispiele, bei denen am Anfang einer neuartigen Behandlungsmöglichkeit eine Zufallsentdeckung steht, die nicht im Tierversuch beobachtet wurde. Als Beispiel könnte die Entdeckung der Sulfonamiddiuretika stehen. Bei antibakterieller Behandlung von Patienten mit einem Sulfonamid (Sulfanilamid) beobachteten aufmerksame Kliniker eine Verschiebung des Säure-Basen-Verhältnisses im Blut, die sie als die Wirkung des Medikamentes auf die Nieren aufklären konnten. So stellte sich dann eine bisher unbekannte Wirkung auf die Ausscheidung von Salzen heraus, die über eine Entwässerung (= Diurese) neuartige therapeutische Möglichkeiten erschloß. In der Folge wurden in Tieren chemisch ähnliche Substanzen untersucht. Daraus ergab sich erstens der genaue Wirkungsmechanismus, der auf einer vorher unbekannten Hemmung des Enzyms Carboanhydrase beruht; zweitens konnten dadurch besonders wirksame Verbindungen entwickelt werden. Der Tierversuch ergab ferner, daß weitere Stoffe einen zusätzlichen Einfluß auf die Diurese haben. Diese Gruppe der Thiazid-Diuretika löste bald alle früheren, mit vielen Nebenwirkungen behafteten Diuretika ab. Es konnten kurz- und langwirkende Diuretika entwickelt werden (PITTS 1959, DE STEVENS 1963). Diese Arzneimittelgruppe ist aus dem Therapieschatz der modernen Medizin nicht wegzudenken; sie werden zur Behandlung von Wassersucht (Ödemen), Herzinsuffizienz und Hochdruck verwendet. Sind Tierversuche also für neue Entdeckungen notwendig oder nicht?

Vom Zufall zum Fortschritt

Eine Reihe von Beispielen können angeführt werden, bei denen eine unerwartete Beobachtung, die ein aufmerksamer, kreativer Arzt am Krankenbett machte, zur Erschließung neuer Therapien mit bereits bekannten Medikamenten führte. Anhand des zitierten Beispiels läßt sich jedoch das Wechselspiel Zufallsbefund – Laborarbeit mit „Alternativmethoden“ – Tierversuch – Therapiefortschritt sehr gut weiter illustrieren. Das (durch Zufall am Menschen entdeckte) Sulfanilamid selbst ließ sich für eine Ödembehandlung in breitem Rahmen nicht verwenden: Die Wirkung war schwach, und die erforderlichen hohen

Dosen hatten viele unerwünschte Nebenwirkungen. Die diuretische Wirkung der Substanz war inzwischen auf die Hemmung eines bestimmten Enzymsystemes zurückgeführt worden, nämlich der Carboanhydrase. Nun läßt sich eine solche Hemmwirkung in einem einfachen *In-vitro*-System, d. h. im Reagenzglas durchführen, als Enzym können geringe Blutmengen verwendet werden. Diese *In-vitro*-Methode (die fälschlich als Alternativmethode bezeichnet werden könnte) wurde nur verwendet, um eine große Zahl von neu synthetisierten Substanzen auf ihre Wirksamkeit zu untersuchen, und kann als ein Test für eine Vorauswahl bezeichnet werden. Parallel dazu ausgeführte Tierversuche, in denen die Harnausscheidung gemessen wurde, zeigten allerdings gelegentlich starke Abweichungen: Durch Metabolisierung (enzymatischer Abbau) mancher Substanzen im Tier wurden Abschwächungen, aber auch Verstärkungen der Wirkung beobachtet. Nur durch kombinierte Anwendung des *In-vitro*-Versuches mit Tierversuchen konnte eine geeignete Substanz ausgewählt werden, das Acetazolamid. Erstmals konnte damit bei Patienten eine wirksame Ödemausschwemmung durchgeführt werden. Dennoch war das Resultat nicht optimal, denn die oben beschriebene Enzymhemmung führte zu einer „einseitigen“ Ausscheidung von Elektrolyten im Harn: das Natrium wurde nicht mit der gleichen Menge Chlorid ausgeschieden, und dadurch wurde die Entwässerung nach mehrmaliger Gabe vom Körper „blockiert“. Es bedurfte der weiteren Untersuchung im Tierversuch, um zu einer Substanz zu gelangen, die die Ausscheidung von Natrium und Chlorid durch die Nieren in etwa gleicher Menge bewirkte: das Chlorothiazid.

Übertragbarkeit gut – schlecht

Es ist bis heute nicht möglich, den Wirkungstyp des Chlorothiazid durch ein *In-vitro*-System zu charakterisieren. Hingegen lassen sich analoge Substanzen durch einen einfachen und schmerzlosen Tierversuch erkennen, dessen Ergebnisse mit großer Genauigkeit von Ratten auf den Menschen übertragen werden können. Die Übertragbarkeit erstreckt sich nicht nur auf das „Ausscheidungsmuster“ der Elektrolyte (Salze) im Harn, sondern auch auf die Dosis der Substanzen (LUND u. KOBINGER 1960). Beim Versuch wird den Tieren die Wirksubstanz mit einer Schlundsonde eingegeben, der aus dem Boden des Käfigs auslaufende Harn wird über 6 Stunden gesammelt und die darin enthaltene Menge Natrium und Chlorid bestimmt. Die Tiere werden in ihre Aufenthaltskäfige zurückgesetzt und können nach einer Woche für den nächsten Teststoff wieder verwendet werden. Auf diese Weise wurden in kürzerer Zeit mehrere Substanzen mit ähnlicher Wirkung wie Chlorothiazid gefunden, die jedoch stärker und länger wirksam waren; mit diesen Stoffen wurde auch eine neue Behandlung erschlossen: die Behandlung des Bluthochdruckes durch „Entsalzung“.

Aus dem besprochenen Gebiet der Diuretika läßt sich aber auch die gelegentlich vorhandene schlechte Übertragbarkeit Tierversuch – Mensch beleuchten: Die vor der Entwicklung der Sulfonamide verwendeten, mit vielen Nebenwirkungen behafteten Quecksilberpräparate sind an Ratten kaum wirksam. Um wünschenswerte Verbesserungen zu finden, mußte man die Harnuntersuchungen an Hunden vornehmen. Hier allerdings war die Voraussage wieder sehr gut möglich. Aus dieser Tatsache geht bereits ein wichtiger Grundsatz der Arzneimittelforschung hervor: Betritt man Neuland, dann ist es notwendig, die Ergebnisse verschiedener Tierarten zu Rate zu ziehen, bevor ein Schluß auf die Wirkung am Menschen gezogen werden kann.

Es wäre vermessen – und unwissenschaftlich –, aus dem Ergebnis eines Tierversuches an nur einer Tierart eine Voraussage auf die Wirkung am Menschen zu treffen.

Gesunde Tiere – kranker Mensch / Das Wirkungsmuster

Ein anderes Argument gegen Tierversuche bei der Suche nach neuen Therapien: Sie würden an gesunden Tieren vorgenommen, Arzneien aber bräuchte man gegen Erkrankungen. Tatsächlich gibt es an Tieren und Menschen kaum identische Erkrankungen, und die Forschung ist auf diesem Gebiet erst am Anfang (s. S. 14). Dennoch ist es in den letzten Jahrzehnten gelungen, wirksame Medikamente zu finden, z. B. gegen Herzerkrankungen (Angina pectoris) oder gegen den Bluthochdruck mit seinen verheerenden Folgen (Zerstörung von Nieren und Arterien, Herz- und Gehirnschlag), aber auch schmerz- und entzündungshemmende Mittel, die zwar erkrankte Menschen oder Tiere nicht heilen, aber doch ihre Leiden mildern und die Lebensqualität verbessern. Solche Stoffe wurden fast ausschließlich in Tierversuchen entdeckt. Dies war möglich durch (1) Kenntnis der physiologischen Funktionen, deren Entgleisung zur Fehlleistung, d. h. zur Erkrankung führen, und (2) Untersuchung von chemischen Stoffen auf diese physiologischen Funktionen. Dabei obliegt es dem Geschick des Forschers, die Funktionen in weitere Teilfunktionen zu zerlegen, die exakte Aussagekraft besitzen und einer Messung zugänglich sind. Ein Beispiel:

Die „ β -Adrenorezeptoren-Blocker“, kurz „ β -Blocker“ genannt, sind eine Gruppe von Medikamenten, die in der Behandlung der Angina pectoris und des Hochdruckes entscheidende Verbesserungen brachten. In verschiedenen Tierversuchen wurde erkannt, daß chemische Stoffe (z. B. Adrenalin) bestimmte Körperfunktionen (z. B. die Herzfrequenz) steigern. Die Wirkung erfolgt durch Stimulierung besonderer Zellanteile, der genannten β -Adrenorezeptoren, kurz „ β -Rezeptoren“ genannt. Ebenfalls im Tierversuch wurden viele Jahre später Stoffe gefunden, die durch Blockierung der β -Rezeptoren die Wirkung der erregenden Stoffe (z. B. Adrenalin) verhindern. Die den Patienten

anfallenden Herzschmerzen (Angina pectoris) entstehen durch ein Mißverhältnis zwischen Sauerstoffverbrauch und Sauerstoffzufuhr zum erkrankten Organ. Der englische Pharmakologe BLACK erkannte, daß durch β -Blocker eine sauerstoffersparende Beruhigung des Herzens möglich ist (z. B. über Senkung der Herzfrequenz) und setzte die therapeutische Anwendung von β -Blockern durch (Übersicht: SHANKS 1984). Es mußten viele Substanzen im Tierversuch erprobt werden, bis im Propranolol das erste praktisch verwertbare Medikament dem Arzt und Patienten zur Verfügung gestellt wurde.

Ergebnisse vielfältiger Tieruntersuchungen müssen daher gedanklich zusammengelegt werden und ergeben – einem Mosaik vergleichbar – das Wirkungsmuster einer Substanz. Durch Vergleich mit bekannten Stoffen kann aus diesem – in Tierversuchen erhobenen – Komplex aus Resultaten ein Schluß auf die Wirkung am Menschen gezogen werden. Je kleiner die Abweichung vom bisher Bekannten, desto sicherer ist die Voraussage; je größer der Schritt ins Neuland, desto unsicherer wird sie sein. Die oben angeführten Beispiele zeigen, daß diese Methode dem kranken Menschen hilft.

Nutzlose Grundlagenforschung?

Tierversuche zur Findung neuer Arzneimittel werden von den meisten Menschen akzeptiert, solche für die Findung von wissenschaftlichen Grundlagen werden von manchen Menschen schwerer begriffen. Hier muß darauf hingewiesen werden, daß erst eine zweckfreie Forschung die im vorangegangenen Abschnitt erwähnten Grundlagen schafft, die zur Erstellung eines „Wirkungsmusters“ führen. Die Aufschließung von Funktionen im Organismus, der Nachweis von Zusammenhängen zwischen verschiedenen Organen entsprang zunächst dem Wunsch nach Wissen und Erkenntnis. Jede wissenschaftliche Erkenntnis auf medizinischem Gebiet führte, früher oder später, zu einer Anwendung in der Heilkunde – und wird auch in Zukunft dazu führen.

Gerade unser Wissen um die Übertragbarkeit von Ergebnissen vom Tier auf den Menschen kann auf die Grundlagenforschung nicht verzichten. Die im vorangehenden Abschnitt behandelten „ β -Rezeptoren“ wurden bei verschiedenen Tierarten und seit der Einführung der „ β -Blocker“ auch am Menschen gründlich erforscht. Dabei stellte sich heraus, daß die Zellelemente „ β -Rezeptoren“ bei allen untersuchten Spezies ein identisches Verhalten zeigen, woraus sich auf einen identischen molekularen Aufbau schließen läßt. Das gleiche gilt für viele andere physiologische Systeme und weist uns darauf hin, daß wichtige, das Leben regulierende Bausteine bei Mensch und Tier gleich sind. Diese Tatsachen machen uns aber auch verständlich, warum und mit welchen Erwartungen wir Tierversuche auf den Menschen übertragen können.

Die Testpyramide

Hunderte, ja Tausende von Testsubstanzen müssen geprüft werden, bevor ein neues Medikament gefunden wird. Diese Tatsache wird oft als rein empirisches Herumprobieren angesehen und mit einer nutzlosen Opferung von Versuchstieren in Zusammenhang gebracht.

Jeder Versuchsserie geht ein Konzept voraus. Dem kann eine Zufallsentdeckung, wie auf S. 25 beschrieben, zugrunde liegen, es kann aber auch eine durch Grundlagen erarbeitete Vorstellung, z. B. eine Rezeptorstruktur, als Ausgangspunkt dienen. Das vom Chemiker in vielen Variationen hergestellte Molekülmodell wird zunächst an einem „einfachen“ Testmodell untersucht. Darunter versteht man ein Enzympräparat (s. S. 36), ein isoliertes Organ oder leicht züchtbare Kleintiere wie Maus oder Ratte. Die Fragestellung des Wissenschaftlers muß klar formuliert sein, damit Stoffe, die gewisse Minimalanforderungen nicht erfüllen, von jedem weiteren Versuch ausgeschaltet werden. Wirksame Substanzen werden in komplizierteren Versuchsanordnungen an größeren und daher höheren Tieren, wie Kaninchen, Katzen oder Hunden weiter auf bestimmte Wirkungen geprüft. Dabei lassen sich fast alle Fragestellungen durch Beobachtungen und Messungen an narkotisierten Tieren beantworten. Je höher man mit einer Substanz an der „Testpyramide“ emporklimmt, desto mehr nähert man sich dem Endziel, der Anwendung am Menschen. Die Frage der Vergleichbarkeit mit der gerade in einem Tierversuch abgeklärten Wirkung mit jener am Menschen erhebt sich bei jedem Schritt. Hier ist ein wichtiges wissenschaftliches Hilfsmittel der Vergleich mit Stoffen, die bereits erprobt sind, und hier taucht ein von Tierversuchsgegnern immer wieder vorgebrachtes Wort auf: der Wiederholungsversuch.

Es ist notwendig, eine bereits in ihrem therapeutischen Wert bekannte Substanz unter gleichen Bedingungen zu untersuchen wie die neue, unbekannte Substanz. Die Bedingungen werden dabei selten identisch sein mit jenen, die bei der Erstbeschreibung der bekannten Substanz vorlagen. Wie notwendig solche Vergleichssubstanzen sind, zeigt die Tatsache, daß auch klinische Prüfungen neuer Stoffe in strengen Vergleichsversuchen mit eingeführten Medikamenten gemacht werden, um eine Überlegenheit nachzuweisen. Solche Untersuchungen werden heute von den Behörden jedes Kulturstaates vor der Einführung eines neuen Medikamentes gefordert – und das mit Recht.

Die Alternativmethode: eine Richtigstellung

Die Verwendung von Enzympräparaten oder von isolierten Organen in den Basisschritten der „Testpyramide“ wurde oben erwähnt. Dazu kann man auch Untersuchungen an Bakterien, Zell- und Gewebekulturen und andere biologische Tests zählen, die man korrekterweise Abstraktions- und Ergänzungsmethoden nennt. Sie sind bei der Suche

nach neuen Medikamenten äußerst nützlich, da sie rasch durchführbar sind und wegen des homogenen biologischen Materials präzise Meßwerte ergeben. Die Übertragbarkeit auf den Menschen ist besonders gut, wenn das verwendete Enzympräparat mit dem des Menschen identisch ist. Manchmal lassen sich komplizierte Transportvorgänge direkt an menschlichen Zellen messen: so kann z. B. der Natrium – Kaliumaustausch an menschlichen roten Blutkörperchen durch Herzglykoside (digitalisähnliche Stoffe) gehemmt werden. Die Wirkungsstärke in diesem Test erlaubt es, sogar die Wirkungsstärke am menschlichen Herzen recht genau vorherzusagen (SCHATZMANN 1953). Es wäre aber unverantwortlich, nur auf Grund eines solchen Ergebnisses einen neuen Stoff am Menschen anzuwenden. Ein solcher Versuch kann nur Teil des „Mosaiks“ sein, und auf die darauf folgenden Untersuchungen am lebenden Tier kann nicht verzichtet werden: Faktoren, wie der Transport des Stoffes aus dem Magen-Darmtrakt zum Wirkungsort, sein Metabolismus (Abbau und Ausscheidung durch Niere, Lunge etc.) und die gegenseitige Beeinflussung mehrerer Organsysteme (z. B. Herz – Gefäße – Niere) sind nur am intakten, gesamten Organismus zu prüfen. Deshalb ist der Ausdruck „Alternativversuch“ für solche isolierten Versuche, die Teilaspekte der Fragestellung lösen, irreführend. Die Vorstellung, viele solche Teilaspekte durch mathematische Addition zusammensetzen (Computer) und an deren Ende die komplexe Wirkung abzulesen, ist wiederholt geäußert worden. Diese Vorstellung bei Nichtfachleuten ist in einer Zeit legitim, die große Fortschritte in vielen Zweigen der Technologie gebracht hat; sie ist jedoch naiv – oder reichlich verfrüht – angesichts der Vielfalt von Vorgängen, wie sie selbst in kleinsten biologischen Strukturen ablaufen und noch nicht annähernd erforscht sind, um in die „große Addition“ eingesetzt zu werden. Es soll aber auch zum Ausdruck kommen, daß „Abstraktionsmethoden“ vom Forscher stets gesucht und angewendet werden. Es soll jedoch auch betont werden, daß in bestimmten Stadien der Arzneimittelforschung auf den Versuch am ganzen Tier nicht verzichtet werden kann. Es können jedoch auf diesem Gebiet Fortschritte erwartet werden, die zu einer Verminderung der Versuche am ganzen Tier führen, ohne der Menschheit zu schaden.

Kosten-Nutzen-Relation: wirtschaftliche Aspekte

Der marktwirtschaftlich orientierten pharmazeutischen Industrie wurden in den vergangenen Jahren mancherlei Vorwürfe gemacht. Unnötige Ausgaben jedoch waren Anschuldigungen, die selten erhoben wurden. Nun ist die Untersuchung von Testsubstanzen am ganzen Tier die teuerste Form der Arzneimittelforschung, und es besteht allein aus Kosten-Nutzen-Überlegungen kein Grund, unnötige Tierversuche zu machen. Aus verschiedenen Gründen werden die meisten Versuchstiere speziell für Versuchszwecke gezüchtet, die Aufzucht ist aufwendig

Tabelle 1 Kosten.

Von den speziell für Forschungszwecke gezüchteten Tieren kosten (Stand 1985):

	DM		DM
Eine Maus	2,50	bis	5,-
Eine Ratte	6,-	bis	20,-
Ein Kaninchen	37,-	bis	100,-
Eine Katze	500,-	bis	750,-
Ein Beagle-Hund	800,-	bis	1 600,-
Ein Affe (Rhesus)	7500,-	bis	11 250,-

Eine Langzeitkrebsstudie für eine Substanz über zweieinhalb Jahre an Ratten kostet 1,5 Millionen DM.

und teuer. Die Tab. 1 gibt einen Einblick in die Kosten und läßt 3 Schlußfolgerungen zu:

1. Tierversuche sind generell auf ein Mindestmaß zu reduzieren.
2. Bei der Lösung der gestellten Aufgabe ist das „niedere“ (= billigere) Versuchstier dem „höheren“ vorzuziehen. Dieses Prinzip wurde im Abschnitt „Die Testpyramide“ bereits erwähnt.
3. Wenn möglich, wird eine der wesentlich billigeren Abstraktions- oder Ergänzungsmethoden herangezogen, die im Abschnitt „Die Alternativmethode: eine Richtigstellung“ besprochen wurden.

Die Zahlen der für Arzneimittelforschung verwendeten Tiere gingen in den letzten Jahren deutlich zurück. Für die Arzneimittelhersteller in der Bundesrepublik Deutschland ergaben sich nach Erhebungen des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie in den vergangenen Jahren folgende prozentuellen Werte, wobei der gesamte Versuchstieraufwand im Jahre 1977 als 100 angesetzt wurde (Tab. 2).

Wie ist dieser starke Rückgang zu erklären?

1. Die Verbesserung der Zucht und Haltung der Versuchstiere stellt dem Forscher homogene Tiergruppen zur Verfügung, dadurch wird die Streuung der Ergebnisse geringer, und die schlüssige Aussage kann mit einer kleineren Anzahl statistisch gesichert und daher vertreten werden.
2. Der zunehmende Einsatz von Abstraktionsmethoden (s. Abschnitt „Die Alternativmethode: eine Richtigstellung“). Solche Methoden werden vom Arzneimittelforscher stets herangezogen; neben den bereits erwähnten Vorzügen (homogenes Material, präzise Meßwerte, rasche Ausführung) sind sie wesentlich billiger und rationeller als Versuche am ganzen Tier.

Auffallend in Tab. 2 ist die Verwendung von Schweinen, der einzigen Tierart, bei der eine deutliche Zunahme zu ersehen ist. Dies mag auf

Tabelle 2 Rückgang der in der Pharmazeutischen Industrie (BRD) verwendeten Versuchstiere in Prozent:
Die Werte für 1977 wurden in jeder Zeile gleich 100 gesetzt.

	1977 gesamt	1978 gesamt	1979 gesamt	1980 gesamt	1981 gesamt	1982 gesamt	1983 gesamt	1984 gesamt					
Mäuse	100	90	83	80	68	66	65	58					
Ratten	100	94	86	71	63	64	63	62					
Meerschweinchen	100	88	81	56	55	56	55	55					
Hamster	100	74	69	43	42	40	36	24					
Kaninchen	100	87	79	48	44	45	42	41					
Katzen	100	84	72	52	47	40	37	29					
Beagle-Hunde	100	92	81	67	57	58	57	52					
Mischrassige Hunde	100	94	82										
Anderer Hunde	100	114	99										
Schweine	100	206		221	264	262	290	288					
Schafe	100	87	100	ab 1980 unter Sonstige Tiere (s. u.)									
Ziegen	100	62	109										
Rinder	100	93	102						79	80	82	104	89
Pferde	100	80	128	0	0	10	10	2					
Affen	100	129	141	46	37	43	45	46					
Anderer Säugetiere	100	39	37	Sonstige Tiere (ab 1980)									
Vögel	100	120	133						93	99	87	84	91
Kaltblüter	100	107	121										
Tiere insgesamt	100	92	85	75	66	64	63	59					

den problemlosen Bezug dieser Spezies und die angebotenen definierten Züchtungen zurückzuführen sein. Oder kann man hier eine Konzession an die Emotionen weiter Bevölkerungsschichten erkennen, die in Katze und Hund liebenswerte Streicheltiere sehen, im Schwein jedoch ein verzehrbares, ungeliebtes Nutztier? Jedenfalls sollte diese Zeile in Tab. 2 zum Nachdenken anregen; es müßte ja auch überlegt werden, nach welchen Gesichtspunkten man in Labor-Ratten schützenswerte Geschöpfe sieht, ihre freien Artgenossen aber mit verschiedenen, oft sehr grausamen Methoden vernichtet (STABERL 1986).

Neue Arzneimittel und auch andere Therapien, die nur mit Hilfe von Tierversuchen erforscht werden können, haben aber auch einen anderen wirtschaftlichen Aspekt, den der Volkswirtschaft. Es ist einleuchtend, daß ein abgekürzter Krankenhausaufenthalt, sei es durch eine verbesserte Operationsmethode, sei es durch Pharmakotherapie, ein wirtschaftlich bedeutender Faktor ist, der die Allgemeinheit betrifft. In diesem Licht ist auch die häufig beklagte Vielfalt an Arzneimitteln zu sehen: Analogpräparate stellen nicht immer eine medizinische Verbesserung dar, sie können aber auf Grund größerer Wirksamkeit (= kleinerer Dosis) oder eines billigeren Syntheseverfahrens eine wirtschaftliche Erleichterung für den Patienten und die Gemeinschaft erbringen. Auch solche Stoffe bedürfen einer gründlichen Untersuchung im Tierversuch, und Kritikern der Arzneimittelvielfalt sei eine wirtschaftliche Betrachtungsweise aus dem Blickwinkel der Gemeinschaftskasse empfohlen.

Literatur

Lund, F. J., W. Kobinger: Acta pharmacol. (Kbh.) 16 (1960) 297
Pitts, R. F.: The Physiological Basis of Diuretic Therapy. Springfield, Illinois 1959
Schatzmann, H. J.: Helv. physiol. pharmacol. Acta 11 (1953) 346
Shanks, R. G.: The discovery of beta adrenoceptor blocking drugs. In Discoveries in Pharmacol. M. J. Parnham, J. Bruijls: vol. II. Elsevier, Amsterdam 1984
Staberl: Neue Kronen Ztg. Nr. 9395 (1986) 6

De Stevens, G.: Diuretics, Chemistry and Pharmacology. Academic Press, New York 1963

Tabelle 1 und 2 aus: „Tiere in der Arzneimittelforschung, Nutzen und Grenzen von Tierversuchen und anderen experimentellen Modellen“ vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V., Frankfurt, 3. überarb. Aufl. 1986

Toxikologie: Sicherheit für Mensch und Tier

PARACELSUS wies 1538 als erster darauf hin, daß der Begriff „Gift“ an den Begriff „Dosis“ gekoppelt ist. Selbst Stoffe, die für uns lebensnotwendig sind, können Giftwirkungen entfalten, wenn man zuviel davon nimmt (Abb. 2). Dies gilt für Kochsalz, Eisen, Vitamine und Hormone, und nicht nur für Arzneimittel und Stoffe unserer technischen Umwelt. In einer chemischen Welt, mit allen ihren zur Gewohnheit gewordenen Vorteilen, ist ein Schutz vor Beeinträchtigung oder Gefährdung unserer Gesundheit nur durch Kenntnis der potentiellen Gefahren möglich,

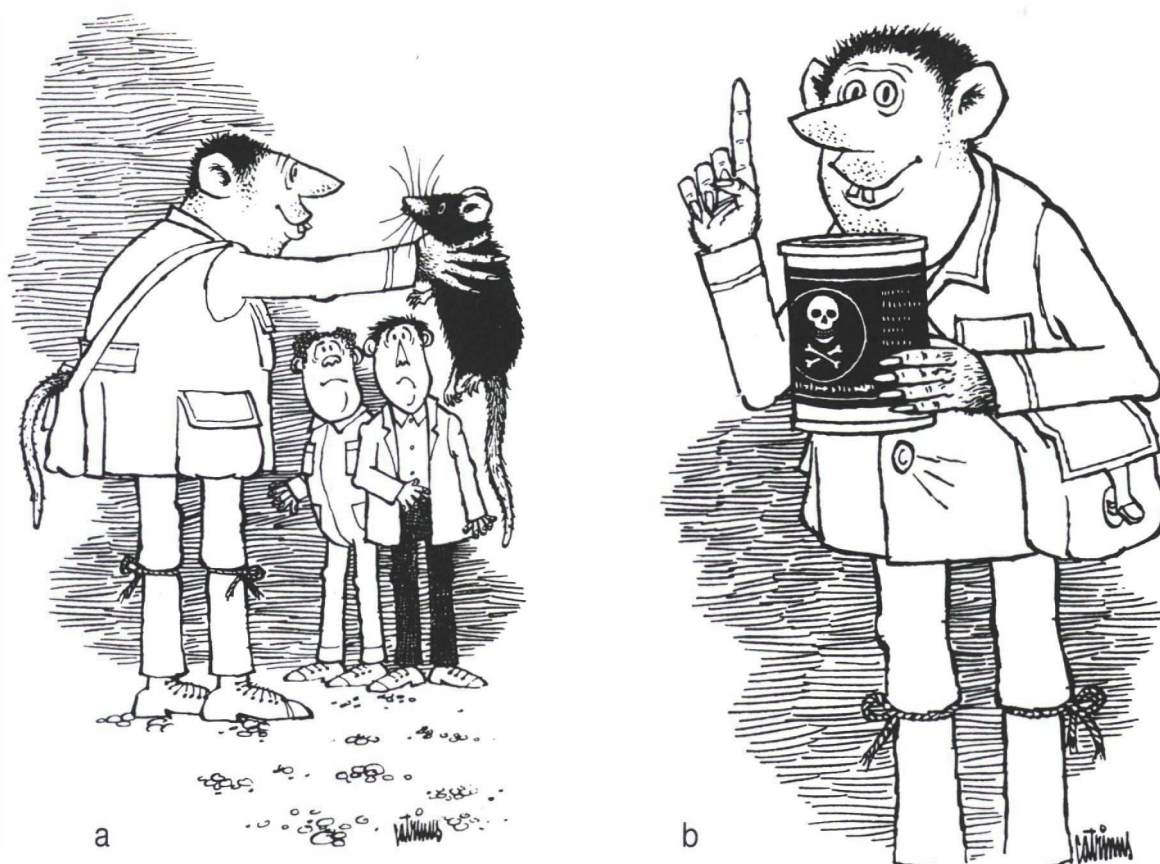


Abb. 2 *Pharmakologen und Toxikologen* brauchen die meisten Ratten. Man weiß, daß Pharmakologen (a) diese Tiere sogar in die Hand nehmen, um ihr Verhalten zu studieren oder um in narkotisiertem Zustand viele Funktionen zu registrieren. Toxikologen (b) denken zuerst an das Gift, dessen Wirkung sie untersuchen wollen, und verwenden viele ausgeklügelte Methoden, um dies an der Ratte oder einem der Ratte entnommenen Organ tun zu können (aus *R. Dahl: Der krumme Hund*. Rowohlt Taschenbuch 959).

welche Chemikalien verschiedenster Art auslösen können. Diese Sicherheit kann nur der toxikologische Tierversuch gewähren, jedoch längst nicht mehr durch Tötung vieler Tiere, sondern unter Verwendung diffiziler alternativer Methoden der modernen Toxikologie.

Abhängig vom Tierversuch

Arzneimittelsicherheit

R. CZOK

Der behandelnde Arzt, der ein neues Arzneimittel in die Hand nimmt, hat sowohl Anlaß als auch die Pflicht zu überlegen, mit welchem Vorteil er dieses in der Behandlung anwendet. Hiermit ist unlösbar die Betrachtung der Arzneimittelsicherheit verbunden. Selbst seit Jahrzehnten im Gebrauch befindliche Arzneimittel helfen nicht jedem Patienten in der Situation, in der er sich gerade zu dieser Zeit befindet. Es gibt Ausnahmen, bei denen die erwünschte Wirkung nicht eintritt oder eine unerwünschte Nebenwirkung ein besonderes Gewicht erhält.

Eine Therapie mit einem neuen Arzneimittel oder einer in der pharmazeutischen Entwicklung befindlichen Substanz ist aus ärztlichen Gründen nur gerechtfertigt, wenn der zu erwartende Vorteil für den Patienten größer ist als möglicherweise auftretende Nachteile. Ethische Grundsätze und gesetzliche Vorschriften verlangen dies. In vielen Ländern muß vor der ersten Anwendung an gesunden oder kranken Menschen eine Erlaubnis zur klinischen Prüfung des Medikamentes beantragt werden. Mit Ergebnissen aus vorangegangenen Untersuchungen muß nach dem jeweils neuesten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis und der eigenen Erfahrung die Rechtfertigung für die klinische Prüfung begründet werden. Eine Mißachtung dieser Grundsätze ist eine strafbare Handlung.

In den meisten Ländern dürfen Ärzte neue, noch nicht zum Handel zugelassene Arzneimittel erst nach Zustimmung eines ethischen Komitees am Gesunden oder Kranken anwenden. Den Mitgliedern dieser Instanz werden die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen vorgelegt, und Ärzte, Pharmakologen, Toxikologen, oft auch Juristen müssen sich vor einer Zustimmung zur klinischen Prüfung davon überzeugen, daß nach menschlichem Ermessen für den behandelten Patienten ein gesundheitlicher Vorteil und für den gesunden Freiwilligen, den Probanden, kein gesundheitlicher Nachteil entstehen wird.

Die Erwägungen über die Sicherheit für den Patienten oder Probanden erhalten eine ganz besonders große Bedeutung, wenn eine Substanz zum ersten Mal angewandt werden soll. Wirkungen, wie sie zuvor im zellfreien System an einer enzymatischen Reaktion gefunden wurden,

wie sie am Einzeller überprüft und schließlich im Experiment am Labor-tier bestätigt worden sind, müssen beim Menschen nicht in gleicher Weise, in gleichem Ausmaß und mit gleicher Dauer auftreten.

Aus der Anwendung eines Medikamentes werden Vorteile für den Patienten erwartet; Nachteile können sich aus Eigenschaften des Arzneimittels und aus einer falschen Anwendung ergeben. Überlegungen zur sicheren Anwendung eines Arzneimittels haben daher zwei Gesichtspunkte zu berücksichtigen; die Wirksamkeit und die Verträglichkeit.

Die therapeutische Wirksamkeit

Ein Patient bedarf einer Behandlung. Ein Arzt darf eine neuartige Behandlung nur beginnen, wenn eine gleiche oder bessere Heilung oder Linderung zu erwarten ist. Dieser Grundsatz gilt in jeder Situation und erhält besonderes Gewicht, wenn ein zukünftiges Arzneimittel angewandt werden soll, zu der es aus klinischen Untersuchungen noch keine gesicherten Ergebnisse gibt. Bevor sich der behandelnde Arzt entscheidet, hat der Hersteller eines potentiellen Arzneimittels selbst zu prüfen, ob die Kenntnisse über die Substanz und ihre Wirkungen ausreichen, um eine klinische Anwendung zu rechtfertigen.

Diese Beurteilung einer Substanz kann sich nur auf präklinische Untersuchungen an Modellen stützen. Unter vielen gleichartigen wird ein neuer Wirkstoff oft mit einfachen Modellen ohne Lebewesen ausgewählt. Derartige zellfreie Systeme werden erfolgreich angewandt, wenn bereits eine sehr genaue Kenntnis des Mechanismus einer Wirkung besteht. Sie ist zumeist das Ergebnis zahlreicher vorangegangener Tierversuche. Niedere Lebewesen wie Viren, Bakterien oder Parasiten können zu Modellen für die Wirksamkeit werden, z. B. in der Chemotherapie. Allen diesen Modellen ist der Vorteil eigen, daß sie auf technisch einfache Art die Wirkungsart und Qualität einer Substanz aufzeigen. Sie haben aber auch den Nachteil einer zu starken Vereinfachung. Die therapeutische Wirkung einer Substanz ist nicht nur von der Art des Effektes am Wirkungsort abhängig, sondern auch davon, ob sie chemisch unverändert in genügend großer Menge oder Konzentration über genügend lange Zeit den Wirkungsort erreicht. Das Ausmaß der Resorption, die Verteilung im Organismus des Patienten, die Verweildauer als wirksame Substanz (Pharmakokinetik) entscheiden über den therapeutischen Erfolg. Die Funktion des Magen-Darm-Traktes als Eintrittspforte, das Blut mit dem Kreislauf zur Verteilung und die den Wirkstoff metabolisch verändernden Funktionen der inneren Organe (u. a. Darm, Leber, Lunge) wirken zusammen. Für jede der Teilfunktionen gibt es Modelle aus den sogenannten Alternativverfahren. Es gibt jedoch keines, das die Komplexität des Zusammenwirkens im Menschen so gut in einem Modell wiedergibt wie das Labortier.

Bevor der Arzt eine Prüfsubstanz therapeutisch anwenden darf, muß sie beispielsweise als Chemotherapeutikum im infizierten Labortier ihre Wirkung gezeigt haben, als Antidiabetikum im Tier den Blutzucker erniedrigt haben oder den Blutdruck vermindert haben, wenn sie in dieser Indikation einem Patienten später helfen soll. Sie muß zumindest gleichwertig zu etablierten und sonst angewandten Arzneimitteln sein und sollte darüber hinaus Vorteile versprechen. Dieser letzte Gesichtspunkt wird vom Hersteller sehr kritisch bewertet: eine klinische Untersuchung einer Substanz, die keinen therapeutischen Vorteil über bereits eingeführte Arzneimittel verspricht (me-too-product) wird mit größter Wahrscheinlichkeit auch zu keinem gut verkaufbaren Produkt und bringt die hohen Kosten einer Prüfung und Entwicklung nicht ein (ca. 120 Mill. DM).

In der Phase der Wirksamkeitsprüfung im Tiermodell scheitern 9 von 10 Substanzen und gelangen gar nicht in eine klinische Untersuchung. Dies erhöht die Sicherheit – auch wenn unter den ausgeschiedenen solche sein können, die für den Patienten von besonderem Wert gewesen wären; die Unzulänglichkeit des Modells hat die besondere Qualität jedoch nicht erkennen lassen.

Wie zuverlässig sind Erkenntnisse aus Tierversuchen, wenn es um die Therapie des Menschen geht? Das kleine Labortier (Maus, Ratte, Meerschweinchen, Kaninchen) ist vom Menschen verschieden: die Körperoberfläche pro Körpergewicht ist größer, die Herzfrequenz ist höher, der Stoffwechsel ist schneller und die Lebensdauer kürzer. Diese und andere Differenzen verändern im Tier aber auch die Wirkung von bekannten Arzneimitteln, deren Wirkung im Menschen sehr gut bekannt ist (Standard). Der Vergleich der Prüfsubstanz mit einer Standardsubstanz im Tiermodell erlaubt jedoch zuverlässige Voraussagen über Wirkungen im Patienten. Sie sind um so sicherer, je kleiner die chemischen Unterschiede zum Standard sind.

Das beste Modell für den Patienten ist zweifellos der Proband, der gesunde Freiwillige. Mit seiner Mitarbeit werden Erkenntnisse über das Verhalten der Substanz im Menschen gewonnen (Resorption, Pharmakokinetik, Biotransformation), und pharmakologische Effekte werden meßbar, die für die Therapie des Kranken von entscheidender Bedeutung sind. Diese Kenntnisse sichern die Voraussagen vom Tiermodell auf den Patienten erheblich und erhöhen die Arzneimittelsicherheit.

Die Verträglichkeit

Seit PARACELsus ist seine Aussage „Alle Dinge sind Gift und nichts ohne Gift, allein die Dosis macht, daß ein Ding kein Gift ist“ vielfach und auf manchmal erschreckende Weise bestätigt worden. Das gilt nicht nur für Arznei- und Genußmittel, deren Einnahme einen Entschluß dazu voraussetzt, sondern vor allem für Umweltfaktoren und Nahrungsmittel,

denen wir unentrinnbar ausgesetzt sind. Der Entschluß, ein Arzneimittel anzuwenden, hat die jahrhundertlange Erfahrung aus toxikologischen Beobachtungen und Experimenten zu berücksichtigen. Sie bilden die Gesamtheit dessen, was unter dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zu verstehen ist. Ethische Grundsätze und gesetzliche Forderungen verlangen ihre Anwendung.

Die allgemeine Toxizität einer Substanz, ihre Wirkung als Gift, wird aus gutem Grund am Labortier untersucht. Zellfreie Modelle wie Enzyme, Enzymkomplexe oder Zellorganellen wie Mitochondrien und Mikrosomen sowie Zellkulturen und isolierte Organe werden mit Erfolg zur Prüfung verwendet, wenn es eine *spezifische Art* der Toxizität betrifft (s. auch S. 66). Ihre Relevanz für Nebenwirkungen beim Menschen muß zuvor aus der klinischen Beobachtung und aus Experimenten am Tier abgeleitet worden sein. Penicillin wäre ein Krampfgift wie Strychnin, wenn es in das Gehirn eindringen könnte. Nur weil es die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann, ist es nicht toxisch. Man erkennt daraus, daß eine Toxizitätsprüfung an isolierten Gehirngeweben zu einem völlig falschen Resultat führen würde. Diese Modelle dienen zumeist der Auswahl der am wenigsten bedenklichen Substanzen aus einer Gruppe mit ähnlicher Wirkung. Mit ihrer Hilfe werden vielfache Tierexperimente vermieden. So wie für die therapeutische Wirkung sind auch für die unerwünschten Nebenwirkungen, also die Art der Unverträglichkeit und das Ausmaß der Toxizität, Faktoren wie Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung, von entscheidender Bedeutung.

Gestörte Fertilität, Embryotoxizität, Teratogenität und gestörte Aufzucht unter einer Prüfsubstanz können nur mit dem Experiment am Labortier zuverlässig untersucht werden (s. auch S. 193). Die Bildung und Ausbildung der Organe im Embryo zur rechten Zeit – ihr Einfluß aufeinander – setzt eine hormonale Steuerung voraus, um die man zwar weiß, die man aber in Einzelheiten nicht kennt und somit nicht im Modell imitieren kann. Zellen oder Embryonen aus dem Tier können für eine begrenzte Zeit in einer Nährlösung erhalten werden und sich entwickeln. Dabei wird jeweils nur ein kleiner Abschnitt aus der Wachstums- und Reifungsphase der Beobachtung und dem experimentellen Einfluß durch Prüfsubstanzen zugänglich. Das Längenwachstum, die Morphologie der Organanlagen, das Überleben im Vergleich zum unbehandelten Embryo (als Kontrolle) kann beurteilt werden. Ein als bedenklich zu wertendes Ergebnis aus Untersuchungen an explantierten Rattenembryos hat zumeist weitreichende Konsequenzen und schützt Labortier und Mensch vor weiteren umfangreichen Untersuchungen mit dieser Substanz.

Alle Experimente im Labortier sind darauf gerichtet, einen „no toxic effect level“ (NTEL) zu ermitteln, jene Dosis, die unter den gegebenen

Bedingungen keinen toxischen Effekt auf Verhalten, Wachstum und Organfunktionen zeigt, also das Tier unter der Behandlung mit der Prüfsubstanz eindeutig gesund bleiben läßt.

Untersuchungen zum NTEL werden an mindestens zwei Tierarten ausgeführt, und die Ergebnisse aus der empfindlicheren sind maßgebend. Die Dauer der Untersuchung am Tier richtet sich nach der Dauer der therapeutischen Anwendung. Ist sie lang (Empfängnisverhütungsmittel oder Mittel zur Behandlung von Zuckerkrankheit oder Bluthochdruck), erstreckt sich die Prüfung am kleinen Labortier auf dessen ganze Lebensspanne und läßt besondere Empfindlichkeiten im Embryonal-, Säuglings-, Jugend- und Senilenalter erkennen.

Ein besonderes Problem der Arzneimittelsicherheit besteht bezüglich Nebenwirkungen, die erst sehr spät unter der Behandlung oder nach der Behandlung deutlich werden. Hierzu gehört auch die Tumorentstehung, die von der ersten Phase der Initiation, über die Promotion und die Progression beim Menschen oft Jahrzehnte braucht. Die gleichen Mechanismen und die Phasen der Entwicklung vollziehen sich auch beim kleinen Labortier (Maus, Ratte), jedoch in dessen kurzer Lebenszeit von 2–3 Jahren. Sie sind die einzigen geeigneten Modelle für den Menschen: Sie sind klein genug, um in großer Anzahl untersucht zu werden, das Ergebnis liegt früh genug vor der klinischen Anwendung eines neuen Arzneimittels vor und sie können und müssen Dosierungen ausgesetzt werden, die im toxischen Bereich liegen, also vielfach höher sind als später beim Patienten. Es können und müssen mindestens zwei Spezies untersucht werden. Tritt in beiden Versuchsreihen keine Vermehrung der natürlicherweise auftretenden Tumoren ein, ist die Gefahr der Tumorgenese beim Menschen sehr klein.

Die Prüfung auf die Karzinogenese ist langwierig, teuer und braucht viele Tiere, weil Tumoren allgemein nur in sehr geringer Häufigkeit (kleiner als 10% bei Ratten) auftreten. Seit Jahrzehnten ist deshalb das Bestreben groß, alternative Methoden zu entwickeln. *In-vitro*-Untersuchungen an Mikroorganismen (AMES-Test), an Zellkulturen (Transformationstest), an überlebenden Zellen in Kultur (Chromosomenaberration, Sisterchromatidexchange) geben Hinweise auf die Gefährlichkeit einer Prüfsubstanz. Eine Prüfung in einer noch so großen Zahl dieser Modelle erlaubt dennoch keine genügend sichere Aussage zur Unbedenklichkeit, wie sie aus dem Tierversuch zu machen ist – und unter bestimmten Voraussetzungen gesetzlich vorgeschrieben ist.

Die toxikologischen Untersuchungen an mehreren Tierarten haben nicht nur zum Ziel, die für den Menschen vermutlich unbedenkliche Dosis zu ermitteln, sondern auch jene Art der Toxizität zu erkennen, die bei einer zu hohen Dosis oder anderen ungünstigen Voraussetzungen im Patienten zu Nebenwirkungen führen kann. Das empfindlichste Organ, die am leichtesten zu störende Regulation des Stoffwechsels

geben sich im Labortier bei der toxischen Dosis zu erkennen. Ihnen gilt die besondere Aufmerksamkeit in der klinischen Untersuchung.

Zwischen Substanzen und dem Organismus, in den sie eingebracht wurden, bestehen zwei Arten von Wechselwirkungen:

1. Die Substanz verändert die Funktion eines Organs, was in einer bestimmten Dosis therapeutisch sinnvoll, in einer höheren Dosis aber toxisch ist.

2. Der Organismus verändert die Substanz chemisch, wodurch sie wirkungslos wird und durch die Niere ausgeschieden werden kann, oder aber in einer Weise, daß aus einer noch inaktiven Vorstufe erst eine pharmakologisch wirksame Substanz gebildet wird, die für toxische Wirkungen verantwortlich ist. Gerade diesen Umwandlungen, die zur Entgiftung oder „Giftung“ eines Arzneimittels führen, muß bei der Arzneimittel-Entwicklung besondere Beachtung geschenkt werden. Viele dieser chemischen Reaktionen und viele toxikologisch bedenkliche chemische Strukturen sind bekannt. Ihre Zahl ist für das menschliche Gedächtnis längst zu groß. Computer helfen, die Kenntnisse zu speichern und geben sie nicht nur wieder, sondern zeigen durch Verknüpfungen der Kenntnisse neue Reaktionsarten und -produkte auf, nach denen im Tier speziell gesucht werden kann. Der Umfang der Untersuchung im Labortier läßt sich dadurch erheblich verkleinern.

Die Biotransformation und die Ausscheidung bestimmen neben Resorption und Verteilung den zeitlichen Verlauf von Menge und Konzentration des Wirkstoffes (Pharmakokinetik) und damit seine therapeutische und toxische Wirkung (Pharmakodynamik) im Organismus. Mit dem Versuch im Tier werden die charakteristischen Parameter zur Definition der kinetischen Vorgänge ermittelt, die im Zusammenhang mit der Toxizität stehen. Sie zu kennen, ist unabdingbare Voraussetzung vor der ersten Anwendung eines zukünftigen Arzneimittels beim Menschen. Erfahrungswerte lassen die Höhe der verträglichen Dosis und die Häufigkeit der zulässigen Applikationen schätzen. Diese Überlegungen treffen aber nur zu, wenn die Kinetik der Prüfsubstanz im menschlichen Organismus ähnlich der zuvor im Labortier ermittelten ist.

Mit der ersten Anwendung beim Menschen ist am Gesunden zu ermitteln, wie weit die bisherigen Erfahrungen, gewonnen am Tier, auf den Menschen übertragbar sind. Das betrifft sowohl die Pharmakokinetik, die Pharmakodynamik wie auch die Biotransformation. Erst nach sorgfältiger Auswertung der klinischen Beobachtung, von klinisch-chemischen Analysen und der Daten zur Pharmakokinetik ist zu entscheiden, ob eine höhere Dosis gegeben werden darf und über welchen Zeitraum. Auch hier wieder werden die aus Untersuchungen am Tier mit länger dauernder Applikation gewonnenen Kenntnisse gebraucht.

Jede Erstanwendung eines zukünftigen Arzneimittels beim Menschen birgt das Risiko einer Nebenwirkung. Aus ethischen und aus gesetzlichen, auch aus strafrechtlichen Gründen ist es so klein wie möglich zu halten. Das gelingt nur mit einem möglichst umfassenden Wissen über die Substanz und ihr Verhalten im Säugetier. Diese Kenntnisse sind nur aus Untersuchungen an Säugetieren zu gewinnen.

Toxizität von Lippenstiften?

Sicherheit von Körperpflegemitteln, Nahrungsmittelzusätzen und Mitteln des täglichen Gebrauches

F. LEMBECK

Die Anwendung eines Lippenstiftes ist eigentlich ein idealer chronischer Toxizitätstest am Menschen. Die enthaltenen Farbstoffe werden in hoher Konzentration täglich verlässlich auf die empfindliche Lippenhaut aufgetragen, die Zusammensetzung des Stiftes garantiert stundenlangen Kontakt, kleine Mengen Farbe werden zwangsläufig geschluckt. Weder in der Schwangerschaft noch bei Erkrankung wird die Anwendung unterbrochen. Im gesamten tierexperimentellen Bereich kennt man kein so gutes Beispiel für eine chronische Anwendung!

Die Verwendung von Lippenstiften ist nur deshalb möglich, weil seine Farben und andere Inhaltsstoffe in ausreichender Weise über lange Zeit toxikologisch getestet sind. Ist es – nach heutigen Ansichten – ethisch vertretbar, für diesen Luxusartikel so viele Versuchstiere zu opfern?

Der Lippenstift gehört zu den dekorativen Kosmetika. Herren können auf diese Dekoration verzichten, sofern sie nicht im Fernsehen oder im Film auftreten. Aber es wird von ihnen im allgemeinen geschätzt, einer Dame zu begegnen, deren Gesundheit und psychisches Wohlbefinden und damit auch deren gute Laune durch den Lippenstift zumindest vorgetäuscht wird.

Hinzugefügt sei, daß der Lippenstift aber nicht nur der Dekoration, sondern auch dem Schutz der Lippen dient, wie am Beispiel eines Lippenstiftes mit Sonnenschutz deutlich wird. Anstößig finde ich den Lippenstift und andere Dekorativa eigentlich nur, wenn die damit ausgestattete Dame von einem Hund begleitet wird, dem offensichtlich die einfachste Hygiene und eine seiner Spezies entsprechende Ernährung vorenthalten wird.

Kosmetische Erzeugnisse dienen der Reinigung, Pflege und Gesunderhaltung von Haut, Haaren und Zähnen. In unserer modernen Welt, in welcher viele Menschen über viele Stunden des Tages eng mit anderen zusammenleben müssen – am Arbeitsplatz, im Autobus oder im Flugzeug –, liegt die allgemeine Hygiene und damit auch die Körperpflege

nicht nur im Interesse der Einzelperson. Man stelle sich doch die tägliche Fahrt im Vorortzug so vor, wie sie im vorigen Jahrhundert tatsächlich war: zerlumppte und schmutzige Leute, bedeckt mit Kratzspuren wegen Krätze, Träger von Kleider-, Kopf- und Filzläusen, Grindflechte (*Impetigo contagiosa*) im Gesicht, unrasiert und nach Fusel duftend! „Armut sieht man nicht nur, in erster Linie riecht man sie“, sagte einer meiner klinischen Lehrer. Man möge nicht vergessen, daß vor 40 Jahren das Einstäuben der Fahrgäste mit DDT an bestimmten Zonengrenzen berechtigt war. Mit dieser Maßnahme hatte man nämlich einen großen Erfolg erzielt, weil durch Vernichtung der Läuse eine Fleckfieberepidemie in Neapel erfolgreich zum Stillstand gebracht wurde.

Man könnte freilich den puritanischen Standpunkt einnehmen, daß angemessene Körperpflege schon mit reichlich Wasser, mit etwas Kernseife, mit Öl zur Hautpflege und Schlämmkreide zum Zähneputzen erreicht werden kann. Das Lebensgefühl und damit die psychische Gesundheit wird wesentlich verbessert, wenn man eine wirklich hautverträgliche Seife verwendet, eine Hautcreme, die den physiologischen Bedingungen der Haut und ihrer besonderen Beanspruchung (Haushalt, Krankenpflege, technische Berufe) entspricht, wenn Personen mit unangenehmem Körpergeruch über ein Deodorant verfügen, wenn das Haarshampoo der mehr trockenen oder fetten Struktur der Kopfhaut entspricht, wenn die Zahnpaste wirklich reinigt und Zahnstein löst, ohne den Zahnschmelz zu schädigen.

Solche Überlegungen müssen vorangestellt werden, um deutlich zu machen, daß angemessene moderne Körperpflege auf eine Vielzahl von Stoffen nicht mehr verzichten kann. Daraus leitet sich die Notwendigkeit ab, diese Stoffe für die Verwendung in kosmetischen Mitteln nur zuzulassen, wenn sie gesundheitlich unbedenklich sind.

Wie könnte man dies aber ohne Tierversuche erreichen? Die Testung ist schwierig genug, denn alle diese Stoffe werden langfristig, oft auf große Hautflächen, bei Kleinkindern und kranken Menschen oder bei Personen mit Neigung zu Allergien verwendet. Letztere Möglichkeit hat zu berücksichtigen, daß die Allergieentwicklung viel eher bei einer Friseurin auftritt, da sie, anders als ihre Kundin, die alle drei Monate kommt, täglich mit dem Haarfärbemittel in Kontakt kommt.

Auf nationaler und internationaler Ebene bestehen heute umfangreiche Zulassungs- und Prüfungsbestimmungen toxikologischer und dermatologischer Art, durch welche kosmetische Mittel überwacht werden. Man testet toxikologisch in erster Linie alle Inhaltsstoffe und nur unter bestimmten Voraussetzungen auch die Fertigprodukte (ausführliche Darstellung s. GRUNOW u. Mitarb. 1986). Die führenden Hersteller kosmetischer Erzeugnisse sind peinlichst darauf bedacht, einwandfreie Produkte anzubieten. Denn schon wenige Zwischenfälle würden den

Verbraucher veranlassen, eines der vielen Konkurrenzpräparate zu verwenden.

Die tierexperimentelle Testung der Inhaltsstoffe ist unverzichtbar, weil gerade mögliche ernste Gefahren, etwa Kanzerogenität oder Lebertoxizität, selbst bei langjähriger Anwendung am Menschen nicht leicht zu erkennen sind – zumal eine solche Schädigung ja nicht unbedingt an der Körperoberfläche sichtbar wird. Die modernen tierexperimentellen Untersuchungen sind dem Verwendungszweck angepaßt. Durch Zugabe zum Futter oder Trinkwasser wird an kleinen Laboratoriumstieren (Ratten, Mäuse, Hamster, Meerschweinchen) die chronische Einwirkung erfaßt. Man registriert das Körpergewicht, untersucht das Blutbild und analysiert körpereigene Stoffe in Blut und Harn, woraus man die Beeinflussung innerer Organe, z. B. Leber oder Niere erkennen kann. Andere Tests erfassen Kanzerogenität, Mutagenität und allergische Komponenten. Die meisten Tests sind für das Versuchstier nicht belastend, denn man testet ja nicht primär die Vergiftung, sondern ermittelt, ab welcher Dosis die ersten Anzeichen einer möglichen Schädigung auftreten. Am Ende dieser langfristigen Untersuchungen steht die Tötung der Tiere in Narkose, um die entnommenen Organe auch histologisch zu untersuchen.

Gewisse Tierschutzverbände verteilten kürzlich „weiße Listen“ von Firmen, die mit den von ihnen hergestellten oder vertriebenen Kosmetika keine Tierversuche durchführen. Nur der Insider weiß, daß dies keine Kunst ist, denn zumindest die akute Toxizität (LD_{50} , siehe S. 116) der Inhaltsstoffe ist längst an Tierversuchen ermittelt worden und kann im Handbook of Toxicology jederzeit nachgelesen werden! Auch der Hinweis mancher Hersteller, daß in ihrem kosmetischen Präparat nur rein pflanzliche Farb-, Duft- und Wirkstoffe enthalten seien, kann den Verbraucher nur scheinbar beruhigen. Der Toxikologe hat eine andere Meinung dazu, denn ihm ist bekannt, wieviel Gifte gerade in Pflanzen vorkommen, deren Giftigkeit nicht mit unseren Sinnen, sondern nur mit biochemischen oder pharmakologischen Methoden ermittelt werden kann.

Die unseren Körper bedeckende Haut gewährt einen vorzüglichen Schutz gegen Hitze, Kälte und mechanische Einwirkung. Nicht so die zarte Schleimhaut im Bereich der Augen, Nase, Lippen und Genitalien. Diese Schleimhäute sind dicht innerviert und reagieren schon auf leichte Irritation mit Schmerz, Rötung und Entzündung. Wie jeder beim Baden in der Adria selbst austesten kann, brennt schon eine 3%ige Kochsalzlösung recht heftig in den Augen. Ein Test auf Schleimhautirritation am Auge des Kaninchens, welches besonders empfindlich ist (Draize-Test, s. S. 118), führte in den letzten Jahren zu erheblicher Aufregung ob solcher Tierquälerei. Alternative Methoden zu diesem Test wurden und werden weiter gesucht, müssen allerdings erst auf ihre

Aussagefähigkeit geprüft werden. Meiner Meinung nach ist es nicht primär eine Frage, ob man den bewährten Draize-Test oder eine alternative Methode verwendet, sondern vielmehr, wie man diesen Test durchführt. Beginnt man mit dem Aufbringen einer sehr niedrigen Konzentration einer Prüfsubstanz und steigert man diese Konzentration nur bis zum Auftreten milder Reizerscheinungen, keineswegs aber bis zu einer Schädigung, dann kommt man bereits zu dem nötigen Befund, nämlich zu dem Limit, bis zu welchem der Stoff an Schleimhäuten einwandfrei verträglich ist. Bei einem solchen Vorgehen werden die Augen der Kaninchen wohl weniger irritiert als die eines Nichtrauchers in einer verrauchten Kneipe, wo er der Irritation über Stunden ausgesetzt ist.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit kosmetischer Mittel unterliegt ferner umfangreichen und methodisch oft sehr komplizierten Untersuchungen durch Dermatologen, Zahnärzte oder Allergologen. Diese Untersuchungen dienen nicht nur der Kontrolle der Wirksamkeit, sondern auch der weiteren Entwicklung einer Zubereitung. Diese Entwicklung besteht nicht nur in der Verbesserung der Zusammensetzung, sondern auch in der Einführung neuer Bestandteile.

Literatur

- Grunow, W., A. Schleusener, K. Vivell: Notwendigkeit von Tierversuchen zur gesundheitlichen Beurteilung von kosmetischen Mitteln. Bundesgesundheitsbl. 29 (1986) 1-6

Gifte tonnenweise!

Sicherheit von Industriechemikalien

D. HENSCHLER

Der Professor schickt seinen Labordiener in die Waschküche, schließt die Tür und weist ihn an, eine leicht flüchtige Flüssigkeit auf dem Boden auszuschütten, mit einem Zeitungsbogen so lange darüber zu wedeln, bis sie verdampft ist. Danach soll er mit einer handbetriebenen Luftpumpe die im „Versuchsraum“ erzeugte Atmosphäre durch eine Gaswaschflasche ziehen; eine zwischengeschaltete Gasuhr mißt das durchgesaugte Volumen, anhand dessen später, d.h. nach durchgeführter chemischer Analyse in dem Absorptionsgefäß, die Konzentration des Prüfstoffes errechnet wird. Von Zeit zu Zeit überzeugt sich der Professor mit Blick von außen durchs Fenster vom Zustand seines Versuchsobjekts. Verläßt dieses nach einer halben oder einer Stunde die Waschküche mit deutlichem Zeichen des Überlebens und stellt seine Dienstfähigkeit am nächsten Morgen unter Beweis, gilt die Prüfkonzentration als „maximale, am Arbeitsplatz verträgliche Konzentration“.

Grenzwerte als Schutzprinzip

Mit solchen Experimenten leitete KARL BERNHARD LEHMANN, Bayer von Geburt und – nach sehr kurzer Tätigkeit in Berlin – Ordinarius für Hygiene an der Universität Würzburg (später Wirklicher Geheimer Rat) 1886 das Zeitalter planmäßiger Bemühungen zum Schutz von Industriearbeitern vor Gesundheitsschäden durch chemische Stoffe am Arbeitsplatz ein. Es war die Antwort von Wissenschaft und Industrie auf Bismarcks Sozialgesetzgebung im Deutschen Kaiserreich, welches die Arbeitgeber verpflichtete, Krankheit durch Berufstätigkeit über staatlich verordnete Versicherungseinrichtungen zu entschädigen. Das Prinzip war simpel: Subjektive Warnzeichen oder objektive Krankheitserscheinungen durch Berufsgifte sollten die Grenzen – als Dosis oder Konzentration – markieren, die hinreichend Schutz und Erhaltung der Arbeitsfähigkeit gewährleisten. Das Grenzwertprinzip als Regelungsinstrument, bearbeitet und begründet von der Toxikologie als aufkommender Wissenschaft, war geboren. Der Mensch war das erste und zugleich verlässlichste Versuchstier: Er konnte besser als andere Kreaturen ätzende und beißende Wirkungen an den Schleimhäuten von Auge und Nase, Hustenreiz und anderes erfassen und berichten. Schon in diesen Jahren der ersten industriellen Revolution ist deren gesundheitlicher Herausforderung mit ärztlicher Beobachtung und planmäßiger Untersuchung an gefährdeten Arbeitsplätzen der chemischen Industrie begegnet worden: Die ursprünglich der Farbstoffherstellung dienenden, bald auf organische Synthesen verschiedenster Art übergehenden Betriebe, die heute als die führenden Unternehmen der chemischen Industrie gelten, richteten Polikliniken ein, in denen zum einen akut Vergiftete behandelt, zum anderen aber durch Sammlung solcher Beobachtungen Schutzeinrichtungen und weitergehende Versorgungsmaßnahmen entwickelt werden konnten.

Neue Erfordernisse im Arbeitsschutz: Innovationsdruck

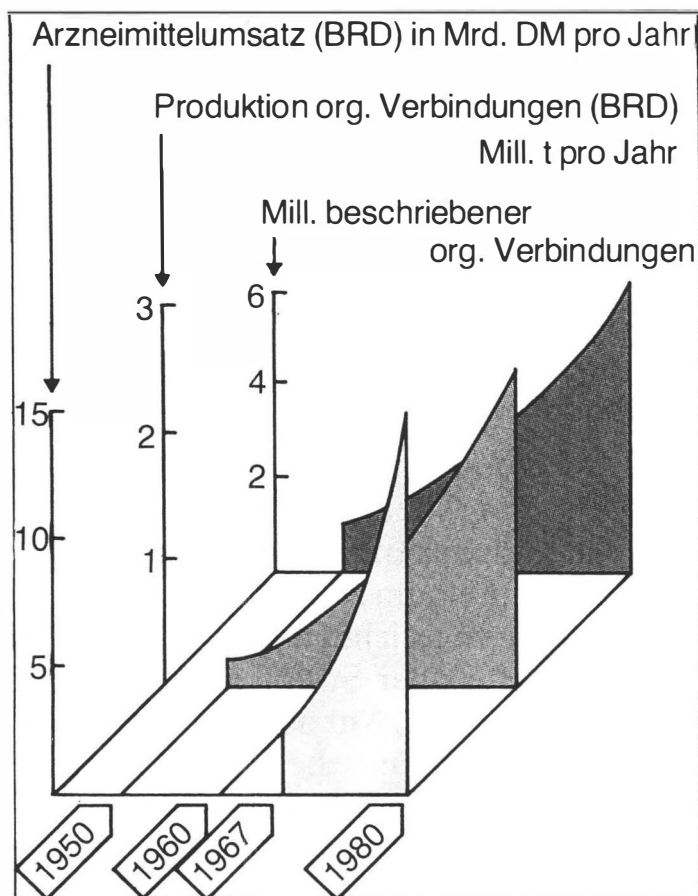
Doch bald erwies sich dieses Verfahren, gesundheitliche Risiken und deren Vermeidung am Menschen auszurichten, als unzureichend. Schon KARL BERNHARD LEHMANN, der zusammen mit FERDINAND FLURY in vier Jahrzehnten für viele Stoffe Grenzwerte am Arbeitsplatz ausarbeitete, führte bald Modellexperimente an Versuchstieren durch. Zwei Gründe sind maßgebend dafür, daß heute Tierversuche das breite Feld toxikologischer Risikoermittlungen am Arbeitsplatz, aber auch davon ausgehend in vielen anderen Gebieten des Umgangs mit Chemikalien, beherrschen:

1. Von der Mitte des vorigen bis in die Mitte unseres Jahrhunderts hinein haben sich die Chemie in ihren Methoden und die chemische Produktion mit einer gewissen Stetigkeit fortentwickelt. Seither erleben wir einen Beschleunigungseffekt von vorher ungeahntem Ausmaß. Er

ist an zwei Meßgrößen abzulesen. Einmal sind es die Innovationen, d. h. die neu in Produktion und Handel eingeführten Chemikalien. Die Basis dafür ist die chemische Forschung, die ganz überwiegend auf die Schaffung neuer Verbindungen ausgerichtet ist. Über die Tendenz des Zuwachses geben die Register der Chemical Abstracts Auskunft, die alle weltweit in der chemischen Literatur und in den Patentanmeldungen in den einzelnen Ländern aufgeführten neuen Verbindungen zusammenstellen. In der Abb. 3 ist diese Entwicklung über die letzten dreieinhalb Jahrzehnte aufgezeichnet. Der Grund für die enorme Beschleunigung allein während der letzten 10 Jahre ist die Rationalisierung und Optimierung der Forschungsmethoden vor allem in Industrielaboratorien, die heute weitgehend nach computergesteuerten Synthese-Verfahren arbeiten. Der Konkurrenzdruck auf diesem ertragsintensiven Industriefeld läßt eine Fortsetzung dieses Beschleunigungseffektes für die absehbare Zukunft erwarten. Innovation in der Chemie zielt aber nicht nur auf neue Verbindungen mit neuen Anwendungsfeldern, sondern auch auf Verbesserung der Ausbeuten in der Produktion und der Wirksamkeit bei der Anwendung; mithin auf erhöhte chemische Reaktivität der neuen Stoffe. Jedem Chemiker, der zwei Jahrzehnte und länger forschend tätig ist, ist dieser Wandel geläufig, allein bei einem Vergleich der für die chemische Analytik eingesetzten Laborchemikalien damals und heute: Derivatisierungsreagenzien für den Einsatz in der gaschromatographischen Analytik weisen Reaktionspotentiale auf, die das Vorstellungsvermögen unserer Väter weit übersteigen. Mit der chemischen Reaktivität steigt, nach einer allgemein gültigen Regel, auch das Schadpotential für biologische Systeme und damit für den Menschen. Die ständig wachsenden Zahlen und Reaktionspotentiale moderner Chemikalien sind eine der großen Herausforderungen für die Toxikologie, angemessene Prüfstrategien zu entwickeln, die die Gefährdung für den Menschen verlässlich abzuschätzen vermögen, ehe er mit den Stoffen – in welcher Form auch immer – in Berührung kommt.

Nun bedeuten Zahlen über die chemischen Innovationen schlechthin nicht unbedingt ein gleichermaßen zunehmendes Risiko für den Menschen. Wieviele der in den chemischen Registern geführten neuen Verbindungen tatsächlich praktische Anwendung finden, ist nicht verlässlich bekannt. Erst in jüngster Zeit schreiben neue Gesetze in den meisten Ländern die Anmeldung bzw. Zulassung und damit die systematische Erfassung bei Behörden vor. Dennoch ist die gleiche Tendenz eines exponentiellen Anstiegs auch bei der Produktion von Chemikalien deutlich. Die Abb. 3 bringt Zahlen in der Bundesrepublik. Die Tonnagen, seit Ende der 60er Jahre in die Dimension der Million eintretend, steigen noch viel stärker an als die Zahl der neuen Verbindungen. Dies bedeutet Ausweitung der Produktionsvolumina auch für das durchschnittliche Einzelprodukt.

Abb. 3 Innovationstendenzen der organischen und technischen Chemie, gezeigt an der Zunahme der in „Chemical Abstracts“ beschriebenen chemischen Individuen (hinteres Profil), der Produktion organischer Chemikalien (Mitte) und des Arzneimittelumsatzes laut Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie in der Bundesrepublik (vorn).



Ist dies gleichbedeutend mit steigendem Gesundheitsrisiko für die Menschen in hochentwickelten Ländern? Diese Frage ist anhand der aufgezeigten Daten nicht zu entscheiden. Hierzu benötigt man Messungen über die Exposition des Einzelnen wie der Bevölkerungskollektive. Ein unmittelbarer Vergleich mit Produktionsziffern und Exposition des Menschen ist am ehesten bei den Arzneimitteln möglich, die hier zum Vergleich herangezogen seien (s. Abb. 3): Erstaunlicherweise sind die Zuwachsraten auf diesem Sektor, gemessen an den Umsatzvolumina, noch deutlich höher als bei organischen Chemikalien insgesamt. Auch bei Arzneimitteln ist übrigens eine in der wissenschaftlichen Entwicklung begründete, von der Arzneimittelgesetzgebung geförderte Tendenz zur Steigerung der Wirkung – die gewünschte therapeutische Wirkung wie die unerwünschten Nebenwirkungen gleichermaßen betreffend – erkennbar, zumindest in vielen der Hauptindikationsgruppen.

Man mag zu diesen Zahlen und Entwicklungstendenzen individuell unterschiedlich Stellung beziehen. Es gibt gewisse Argumente für eine Beschränkung der bisher quasi autochthon abgelaufenen Innovations- und Produktionszuwächse. Die heute von Wissenschaft, Politik und Verwaltung gleichermaßen geforderte Nutzen-Risiko-Abwägung für Chemikalien jeglicher Art, die für diverse Anwendungssektoren auf

ganz unterschiedlicher Basis durchgeführt wird, weist auch immer wieder auf Überflüssiges und Verzichtbares hin. Gleichviel sind die Verbrauchs- und Zuwachsraten in liberalen Wirtschaftssystemen letztlich doch der Ausdruck von Konsumgewohnheiten und Konsumansprüchen. Die Toxikologie als Wissenschaft hat sich den Herausforderungen zu stellen und die Schädigungsmöglichkeiten von Chemikalien unterschiedslos zu erforschen und zu bewerten. Allein die Zahlen fordern zum Überdenken konventioneller Prüfstrategien auf. Der Fortschritt ist nur mit rascheren, aussagekräftigeren und weniger kostenträchtigen Methoden zu bewältigen. Dazu gehören auch weiterhin Tierversuche!

2. Früher beschäftigte sich die Toxikologie im wesentlichen mit der Analyse, der Therapie und der Verhütung akuter Vergiftungen. Sie sind dadurch gekennzeichnet, daß Schadensereignisse rasch und damit in gut erkennbarem zeitlichen Zusammenhang auftreten, daß sie für die Beurteilung hinreichend stark ausgeprägt sind und für bestimmte chemische Stoffe oder Stoffklassen mehr oder weniger charakteristische Muster aufweisen. Mit dem Eintritt von mehr und mehr Chemikalien in die Umwelt des Menschen, vor allem solcher von hoher Persistenz, sind jedoch chronische Vergiftungen mehr und mehr in den Vordergrund des Interesses getreten. Sie beschäftigen heute ganz überwiegend die Toxikologen in Industrie, Behörden und Hochschulen. Sie bringen für die Risikobewertung große Schwierigkeiten mit sich; denn die Krankheitssymptome nach Einwirkung geringer Konzentrationen der Schadstoffe über lange Zeiträume treten erst sehr spät auf, der zeitliche Zusammenhang ist nicht mehr deutlich. Sie sind auch in der Regel wenig charakteristisch und im Grenzbereich von Mißbefindlichkeiten und Alltagsleiden kaum zu unterscheiden.

Neue Wirkungsqualität: Gentoxizität

Eine besondere toxische Wirkung ist erst relativ spät ins Bewußtsein von Wissenschaftlern, Öffentlichkeit und Politikern getreten. In der Fachsprache wird sie als „gentoxische Effekte“ geführt (s. auch S. 151 u. 193). Es handelt sich um krebserzeugende und erbgutverändernde Wirkungen von Chemikalien (Kanzerogenität und Mutagenität). Sie heben sich von konventionellen Schadwirkungen durch eine Reihe von Kriterien ab:

- Zwischen Einwirkung und Ausbildung der Krankheit (Krebs, Erbleiden) vergeht ein langer Zeitraum, mitunter von 3–4 Jahrzehnten (Krebs z. B. nach Asbesteinwirkung) oder auch erst nach mehreren Generationen (Erbleiden). Dies macht das Erkennen ursächlicher Zusammenhänge außerordentlich schwierig;
- gentoxische Wirkungen können auch nach kleinsten Dosen persistieren und sich zu folgenden Einwirkungen aufaddieren. U. a. daraus wird die Theorie abgeleitet, die Effekte seien irreversibel, und unbedenkliche Grenzwerte könnten nicht aufgestellt werden;

- auch die Leibesfrucht kann durch solche Stoffe geschädigt werden, sie scheint nach aller bisher vorliegenden Erkenntnis empfindlicher als der ausgewachsene Organismus, weil zur Reparatur von Primärschäden noch nicht voll befähigt:
- Krebs ist auch heute noch schlechter heilbar als die meisten anderen Krankheiten, für das betroffene Individuum ist dies – in Verbindung mit den tragischen Krankheitsverläufen im Endstadium – eine besonders schwere Belastung.

MAK-Werte: Für und Wider

Für konventionelle, d. h. nicht gentoxische Schadwirkungen hat die Wissenschaft das Prinzip der Grenzwerte eingeführt. Der Arbeitsschutz war hier führend und hat die Grundregeln erarbeitet. Man bezeichnet die als am Arbeitsplatz unbedenklich geltenden Grenzkonzentrationen für täglich 8stündige Arbeit als MAK-Werte (*Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen*). Ursprünglich eine deutsche Erfindung (s. oben), werden sie heute weltweit als wirksames Instrument der Verhütung von Berufskrankheiten durch Chemikalien angewendet. Sie sind nicht „sicher“ im Verständnis des Laien, da sie Überempfindlichkeiten zufolge abnormer Reaktionsbereitschaft einzelner nur soweit berücksichtigen können, als entsprechende Beobachtungen vorliegen. Sehr seltene Fälle von Überempfindlichkeit werden oft sehr spät, manchmal auch gar nicht von Ärzten entdeckt. Moderne Diagnoseverfahren, die immer mehr biochemische Parameter einbeziehen und Abweichungen von der Norm schon im Vorfeld von eigentlichen Schädigungen, d. h. krankhaften Reaktionen zu erfassen gestatten, haben wesentlich dazu beigetragen, daß MAK-Werte im allgemeinen ständig abgesenkt, d. h. verschärft werden. Damit wird natürlich der Gesundheitsschutz auch ständig verbessert. Nicht zuletzt erfordert auch das ständig wachsende Gesundheitsbewußtsein eine Überprüfung des Krankheitsbegriffes und eine Verschärfung der Grenzziehung zwischen Gesundheit und den als zumutbar zu betrachtenden Beeinträchtigungen der Gesundheit.

Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen werden heute fast ausschließlich aus Tierversuchen hergeleitet. Beobachtungen am Menschen für die Festlegung von MAK-Werten sind um so weniger verfügbar, je besser die Schutzmaßnahmen gefaßt sind, befolgt werden und je weniger Menschen diesen Stoffen ausgesetzt sind. MAK-Werte sind quantitative Parameter. Sie werden in Stufen von Faktor 2 bis 2,5 festgelegt. Dies erfordert präzise Dosis-Wirkungs-Beziehungen als Grundlage. Es gibt z. Z. keine *In-vitro*-Methoden, die die erforderliche Präzision der Grenzziehung hergäben. Die einzige Möglichkeit zur Gewinnung der erforderlichen Daten zum Schutze des Menschen sind Versuche mit intakten Tieren, deren Dauer in bezug auf Exposition und Nachbeobachtungszeit von der Problemlage abhängt und von einigen Monaten bis zur gesamten Lebensspanne der Tiere betragen kann. Verzicht auf

Tierversuche bedeutete hier die Inkaufnahme unbekannter Risiken für die Beschäftigten am Arbeitsplatz und übrigens auch die Aufgabe des Grenzwertprinzips schlechthin, das sich ja gerade als segensreiche und wirksamste Präventionsmaßnahme am Arbeitsplatz bewährt.

Grenzwerte für krebserzeugende Stoffe?

Für gentoxische Wirkungen kann die Toxikologie z. Z. keine als gesundheitlich unbedenklichen Grenzwerte formulieren. Bei Industriechemikalien ist man daher dazu übergegangen, die Stoffe lediglich als krebserzeugend zu bezeichnen und den Kontakt so gering wie möglich zu halten oder ganz auszuschalten. In der Bundesrepublik und in einigen anderen Ländern hat man, da die Praxis des Arbeitsschutzes dies dringlich forderte, eine andere Art von Grenzwert eingeführt: TRK-Werte (*Technische Richt-Konzentrationen*). Sie berücksichtigen bei der Festlegung auch und besonders sozioökonomische, technologische und chemisch-analytische Gegebenheiten; sie sind letztlich ein gesellschaftlich-politischer Kompromiß, der ein – meist nicht quantifizierbares – Restrisiko einschließt. Dies ist eine Lösung, die eine andere, eben politische Art von Nutzen-Risiko-Abwägung voraussetzt und viele befriedigt, obwohl sie wissenschaftlich und ärztlich-ethisch nicht überzeugt. Gleichviel glaubte man damit gut leben zu können, zumal die Möglichkeit der Überprüfung und Absenkung der Werte den Gesundheitsschutz an Arbeitsplätzen ständig zu verbessern gestattet.

Das Dilemma: Mangel an Quantifizierung

Auf dem Gebiet der gentoxischen Stoffe und Wirkungen bahnten sich vor 10–15 Jahren Entwicklungen an, die den Einsatz von Ersatzmethoden in Form von *In-vitro*-Tests gerechtfertigt erscheinen ließen. Mit mikrobiellen Mutagenitätstests und Zelltransformationstests ist auf dem Gebiete krebserzeugender und erbgutverändernder Wirkungen wohl auch der größte Fortschritt bei den Versuchen zur Einsparung von Labortieren erzielt worden (s. S. 96). Je mehr nun auf diesem Gebiet gearbeitet wurde, desto rascher fielen Daten zur Gentoxizität von immer mehr Stoffen an. Das Resultat ist eine vor 1–2 Jahrzehnten noch nicht vorhersehbare Entwicklung: Jahr für Jahr werden jeweils wachsende Zahlen von Stoffen als krebserzeugend und erbgutschädigend eingestuft; z. Z. machen die eindeutig oder stark verdächtig als krebserregend bezeichneten Stoffe in der deutschen MAK-Werte-Liste mehr als ein Drittel aller aufgeführten Chemikalien aus. Es ist absehbar, daß bald mehr als die Hälfte, vielleicht der weit überwiegende Teil aller Arbeitsstoffe als gentoxisch bezeichnet werden. Damit werden hergebrachte, aber auch künftige Regelungskonzepte unglaubwürdig; es sei denn, man ist bereit, auf Chemie in jeglicher Form zu verzichten.

Die Erarbeitung neuer Lösungsansätze zur Bewältigung dieses Problems ist vordringlichste Gegenwartsaufgabe der Toxikologie. Es gilt,

krebserzeugende und erbgutverändernde Risiken zu quantifizieren und anhand quantitativer Daten neue Prioritäten im Gesundheitsschutz gegenüber Chemikalien, aber auch in der chemischen Entwicklung ganz allgemein zu setzen. Wie erlangt man quantitative Risikodaten? Der verlässlichste Weg sind epidemiologische Untersuchungen. Werden sie auf quantitativer Basis durchgeführt, d. h. werden Expositionsdaten mit Krebshäufigkeiten in bestimmten Kollektiven korreliert und so Dosis-Wirkungs-Kurven erarbeitet, kann man die Wahrscheinlichkeit, an Krebs zu erkranken, für bestimmte Expositionen festlegen. Diesem methodischen Ansatz sind aber enge Grenzen gesetzt. Meist sind quantitative Expositionsdaten überhaupt nicht verfügbar. Die Präzision und Verlässlichkeit der Aussage hängt auch von der Größe der für eine Untersuchung zur Verfügung stehenden Kollektive ab; nur zu oft ist sie sehr gering, und verlässliche Daten lassen sich überhaupt nicht gewinnen. Tatsächlich existieren z. Z. nur für wenige krebserzeugende Stoffe verlässliche quantitative Daten: Inhalatives Zigarettenrauchen (Bronchialkrebs), Aflatoxinaufnahme (primärer Leberkrebs), Asbest (Mesotheliom und Bronchialkrebs) und einige in der Krebstherapie eingesetzte zytostatische Stoffe. Es kommt hinzu, daß umfängliche epidemiologische Daten ja auch erst gewonnen werden können, wenn bereits Schaden eingetreten ist, Verhütungsmaßnahmen für die einmal Betroffenen also nicht mehr greifen können. Daher muß dringlich nach Alternativstrategien gesucht werden.

Als einzig praktikable Alternativmethode zur Epidemiologie kommt bisher der Versuch an intakten Laboratoriumstieren in Betracht. Sämtliche „Ersatzmethoden“ sind nicht in der Lage, quantitative Risikodaten zu liefern. Ohne Tierversuche hätten wir für viele Substanzen überhaupt keine vergleichbaren Risikodaten für den Menschen. Die künftige Entwicklung erfordert eine Ergänzung durch Untersuchungen über die Pharmakokinetik und den Metabolismus. Diese müssen mit *In-vitro*-Untersuchungen kombiniert werden, um die Unterschiede zwischen Versuchstier und Mensch sowie die Gründe dafür aufzuhellen. Nur so werden die Extrapolationsmöglichkeiten von Versuchstieren auf den Menschen in den quantitativen Bereich hinein verbessert werden können. Ein vollständiger Verzicht auf Tierversuche ist nicht in Sicht, jedoch eine maßgebliche Einschränkung, die durch den Fortschritt auf dem Gebiet der sinnvoll angewendeten *In-vitro*-Methoden bestimmt werden wird.

Sicherheitsgurte und Leitplanken

Neue Wege der Toxikologie: die Zellkultur

H. MARQUARDT

Ziele der Toxikologie

Toxikologie ist die Lehre von Giften und Giftwirkungen, wobei Gift als ein Wirkungsprinzip definiert ist, das sowohl an chemische Materie als auch an Dosis gebunden ist; letzteres wird heute, in einer Zeit, in der Picogramme (10^{-12} Gramm) und weniger meßbar sind, allzu oft vergessen. Die Toxikologie als angewandte Wissenschaft beschäftigt sich demnach mit chemisch-biologischen Wechselwirkungen von akuter oder chronischer gesundheitsschädlicher Auswirkung mit dem Ziel, das gesundheitsschädigende Potential von Chemikalien quantitativ zu bestimmen und dadurch verursachte Gesundheitsschäden zu erkennen, zu behandeln und möglichst zu verhüten. So steht im Mittelpunkt der modernen Toxikologie u. a. die Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Arzneimitteln, Körperpflegemitteln, Lebensmittelzusätzen, Haushaltsprodukten, Pflanzenschutzmitteln, Industriechemikalien usw. Insofern ist die Toxikologie von größter – auch gesellschaftspolitischer – Bedeutung: Die Gesundheit der Bevölkerung und manchmal sogar das Leben von Menschen sind betroffen. Man kann darüber streiten, ob Kosmetika, Waschmittel, Nahrungsmittelzusätze usw. überflüssig sind, man muß aber trotzdem zugeben, daß eine solche Debatte z. Z. irrelevant ist: Die Produkte sind Teil unseres Lebens und werden dies auch für die vorhersehbare Zukunft bleiben. Es ist die Pflicht des Toxikologen, sicherzustellen, daß der Verbraucher keinem unnötigen Risiko durch Exposition gegenüber den in diesen Produkten enthaltenen Substanzen ausgesetzt wird. Dies ist um so notwendiger als in den letzten 100 Jahren die Belastung des Menschen und seiner Umwelt durch Chemikalien erheblich zugenommen hat.

Zur Bestimmung des gesundheitlichen Risikos von Chemikalien für den Menschen werden Prüfungen auf

- akute Toxizität (Symptome bei einmaliger Verabfolgung),
- subakute Toxizität (wiederholte Verabfolgungen über einige Tage oder wenige Wochen),
- chronische Toxizität (Verabfolgung über die gesamte oder nahezu gesamte Lebenszeit),
- spezielle Toxizitäten (Hautverträglichkeit, Augenreizungen, Fertilitätsstörungen und embryotoxische Wirkungen usw.)

durchgeführt. Von derartigen Untersuchungen können „No-effect“-Dosierungen abgeleitet werden, aus denen unter Berücksichtigung von Sicherheitsfaktoren „akzeptable“ Konzentrationen für die menschliche Exposition errechnet werden. Diese allgemeine toxikologische Beurtei-

lung beruht auf der Annahme, daß der Mensch so wie die empfindlichste Tierspezies auf die Wirkung von chemischen Substanzen reagiert. Sie ist jedoch mit gewissen Einschränkungen verbunden:

1. Das ihr zugrundeliegende „Ideal“, die Auswahl der empfindlichsten Tierspezies, kann selten voll erreicht werden.
2. Labortiere unterscheiden sich nicht nur in Körpergröße, sondern vor allem hinsichtlich Stoffwechsel, Biotransformation und Pharmakokinetik vom Menschen.
3. Es gibt keine allgemeinverbindlichen funktionellen oder morphologischen Kriterien für die Feststellung von „No-effect“-Konzentrationen.
4. Quantitative und qualitative Einschränkungen des Tierexperimentes (z. B. begrenzte Tierzahlen, passendes Tier-Modell) sind zu berücksichtigen.

Diese Einschränkungen bedingen, daß die Übertragung tierexperimenteller Ergebnisse auf den Menschen sorgfältiger Interpretation durch Experten bedarf. Es muß betont werden, daß die Toxikologie im allgemeinen und das Spektrum toxikologischer Methoden im besonderen einem ständigen Wechsel unterliegen. Während das erste Jahrhundert toxikologischer Forschung überwiegend mit akuten Vergiftungen befaßt war (Krankheitsbilder, die durch mehr oder weniger typische Symptombilder und klar erkennbaren zeitlichen Zusammenhang zwischen Stoffaufnahme und Krankheitsbeginn gekennzeichnet sind), so steht heute im Mittelpunkt des Interesses die chronische Intoxikation (Aufnahme von oft nur Spuren körperfremder Stoffe über längere Zeiträume). Die Beurteilung dieser Toxizitäten ist eine ungleich schwierigere Aufgabe, die unabdingbar mit dem Auftreten neuer methodischer Erfordernisse verbunden ist: Die Entwicklung und Einführung neuer Prüfstrategien unter Einbeziehung repräsentativer Kurzzeit-Tests (im Zusammenhang mit der Tierschutz-Problematik auch mit dem irreführenden Namen „Alternativmethoden“ belegt) und mechanistischer Untersuchungen ist unausweichlich.

„Alternativmethoden“

Unter alternativen experimentellen Methoden müssen sowohl nicht-biologische (mathematische Modelle von Struktur-Wirkungs-Beziehungen, Computermodelle biologischer Wirkungen usw.) als auch biologische Methoden verstanden werden; im folgenden sollen allerdings lediglich biologische Methoden (Zellkulturen von Bakterien und Säugtierzellen, Organkulturen) betrachtet werden. Derartige Zellkulturmethoden sind in der biomedizinischen Forschung allgemein entwickelt worden, um wissenschaftliche Fragestellungen effizienter beantworten zu können. Die Detailgenauigkeit von Studien auf der zellulären Ebene des Stoffwechselgeschehens erlaubt die Aufklärung der Mechanismen von (Schad-)Stoffwirkungen auf der molekularen Ebene, die am kom-

pletten Tier (Menschen) mit einer Vielzahl interferierender Einflüsse (Endokrin-, Immunsystem u. a.) gänzlich unmöglich ist (darin liegt natürlich andererseits auch die Schwäche dieser Methoden: Sie bieten nur jeweils einen Teilausschnitt aus dem gesamten Stoffwechselgeschehen, das eine Fremdsubstanz im Organismus auslöst).

So ist es grundsätzlich falsch, anzunehmen, daß Studien, die nicht am Menschen oder am Tier durchgeführt werden, etwas Neues darstellen (oder vielleicht sogar erst unter dem Druck der Tierschutz-Diskussion entwickelt wurden) – seit Jahrzehnten gehören derartige Studien zum normalen Repertoire biomedizinischer Forschung: Biochemie und Molekularbiologie arbeiten (fast) ausschließlich mit isolierten Zellen, Viren, Bakterien oder Zellfraktionen; Physiologie und Pharmakologie arbeiten vielfach mit Organkulturen. Alternative Tests sind demnach weder besser noch schlechter als Tierversuche: nur in wenigen Fällen stellen sie direkte Alternativen zum Tierversuch dar, im allgemeinen ergänzen sie den Tierversuch und ermöglichen eine verbesserte Weiterarbeit im Detail. Der Toxikologie im speziellen helfen diese „alternativen“ Prüfsysteme darüber hinaus aus einem besonderen Dilemma. Die Vielzahl der zu prüfenden Stoffe verlangt unabdingbar danach, Entscheidungsräume für die toxikologische Prüfung zu erstellen: mit den schnellen und billigen sogenannten alternativen Tests müssen zunächst alle die Substanzen erfaßt werden, bei denen ein Risiko wenig wahrscheinlich ist. Bei diesen – wenigen – Substanzen werden aufwendigere Testverfahren angeschlossen werden. Der zeitaufwendige und teure Langzeit-Tierversuch berücksichtigt die Sicherheit für beabsichtigte lange therapeutische Anwendung und dient der Beantwortung spezieller Fragen.

Im folgenden sollen einige dieser Testverfahren kurz beschrieben werden. Es wird daraus ersichtlich werden, daß es mehr als fraglich ist, ob ein Zellkultur-Versuch jemals einem Versuch am ganzen Tier gleichwertig sein wird. Lediglich die Mutagenitätsforschung bedient sich bereits heute fast ausschließlich der Zellkultur-Methoden, es ist aber wenig wahrscheinlich, daß ein so weitgehender Ersatz von Ganztierversuchen durch Zellkultur-Untersuchungen auf anderen Gebieten der Toxikologie in absehbarer Zeit möglich sein wird. Angesichts des dogmatischen Charakters dieser Aussage sollte man sich aber doch der Worte LORD RUTHERFORDS zur Atomenergie erinnern: „The energy produced by the breaking down of the atom is a very poor kind of thing. Anyone who expects a source of power from the transformation of these atoms is talking moonshine“ („Die Energie, welche durch Zerfall des Atoms freigesetzt wird, ist eine armselige Sache. Derjenige, der eine Energiequelle aus der Kernumwandlung erwartet, muß träumen.“). Es muß auch betont werden, daß die sogenannten Alternativmethoden in ihrer großen Mehrheit z. Z. weder standardisiert und reproduzierbar

noch validiert (d. h. hinsichtlich ihrer Aussagekraft und Relevanz für den Menschen überprüft) sind: Z. B. werden Bakterien zur Auffindung von Kanzerogenen („Screening“) eingesetzt – obwohl sie keinen Krebs bekommen können. Insofern bleibt in Zukunft sicherzustellen, daß eine Methoden-Revolution (hier an Zellkulturmethoden) nicht auf Kosten der notwendigen Sicherheitsstandards abläuft (in einer Zeit der „junk foods“ und „junk mail“ sollten wir nicht „junk data“ generieren, Daten, die für die Risiko-Bewertung wertlos oder gar irreführend sind). Bei aller notwendigen Kritik an diesen Zellkultur-Alternativen sollte aber auch nicht übersehen werden, daß diese Prüfverfahren andererseits auch ein großes Potential hinsichtlich zukünftigen Erkennungsgewinnes beinhalten können.

Akute Toxizität

Dank des Erfolges der stetig verbesserten Zellkulturtechniken sind Säugetierzellen in Kultur vielfältig zur Bewertung des toxischen Potential von Chemikalien eingesetzt worden: Primäre Zellkulturen (im allgemeinen von Fibroblasten) und Organkulturen ist dabei aufgrund der Tatsache, daß sie den differenzierten Zustand besser erhalten als z. B. Zelllinien (s. S. 98), der Vorzug zu geben. Derartige Untersuchungen erlauben zumindest eine Reihung der Substanzen anhand ihres toxischen Potentials – die Erwartung, daß derartige Assays Tierversuche ersetzen können, ist allerdings sicher unrealistisch. Zu messende Größen in diesen Prüfsystemen sind im allgemeinen Wachstumshemmung, Lebensfähigkeit, Messung der Synthese von Makromolekülen (DNS, RNS, Proteine) und Veränderungen der Zellmorphologie; nur selten sind bisher zellspezifische Funktionen (z. B. Leberzell-Funktionen) bzw. deren Beeinträchtigung untersucht worden. Dies liegt nicht zuletzt daran, daß die Kultur mancher Zellarten (wie epithelialer Zellen) immer noch mit großen Schwierigkeiten verbunden ist. Bisher sind im wesentlichen Pestizide (z. B. Organophosphate auch an isoliertem Nervengewebe, etwa von Hühnern), Arzneimittel (insbesondere Antitumorsubstanzen), Körperpflegemittel und Industriechemikalien untersucht worden mit dem Ergebnis, daß die wenigen Studien, in denen Zellkultur- und Ganztier-Ergebnisse (z. B. LD₅₀-Werte) sorgfältig verglichen wurden, eine ca. 2/3-Korrelation ergaben. Aufgrund der Komplexität des Ganztier-Organismus einerseits (spezifische, auch organspezifische Stoffwechselaktivitäten, zelluläre Differenzierung, hormonelle Einflüsse, Wirkungen des Immunsystems usw.) und der biologischen Simplizität der Einzelzelle andererseits ist es sicher nicht erstaunlich, daß die Zellkultur-Alternativen sich bei der akuten Toxizitätsprüfung (bisher) als inadäquat erwiesen haben. Zellkulturmethoden können jedoch oft als Screening-Tests Vorabinformationen (Reihung usw.) liefern und bei der Dosisfindung für den Ganztier-Versuch nützlich sein und damit dazu beitragen, daß die Zahl der in den Versuchen einzusetzenden Tiere

reduziert wird. Es zeichnet sich jedoch bei der akuten Toxizitätsprüfung keine Methode ab, die geeignet sein wird, den Tierversuch vollständig zu ersetzen: in der Toxikologie wollen wir möglichst alle denkbaren schädigenden Wirkungen ausschließen – hierzu benötigen wir ein komplexes Testsystem – und ein isoliertes Organ bzw. eine isolierte Zelle sind von viel zu geringer Komplexität.

Es sei in diesem Zusammenhang angemerkt, daß z. Z. in umfangreichen Studien untersucht wird, ob anhand von Patienten entnommenen und kultivierten Tumorzellen die individuelle Empfindlichkeit von Patienten gegenüber der Krebs-Chemotherapie festgestellt werden kann (analog den Verhältnissen bei der Chemotherapie von Infektionskrankheiten).

Spezielle Toxizitäten

Haut- und Augenreizwirkungen

Kulturen primärer Zellen und Zelllinien (im allgemeinen Fibroblasten) sind auch eingesetzt worden in dem Versuch, Tierversuche zur Ermittlung der reizenden Wirkung von Chemikalien auf der Haut oder am Auge (z. B. zum Ersatz des für das Versuchstier schmerzhaften Draize-Test) zu ersetzen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen können ähnlich beurteilt werden, wie oben für die akuten Toxizitätsprüfungen ausgeführt. Als besonders schwierig hat sich die Entwicklung von neuen Zellkultur-Methoden zur Erfassung haut-schädigender Wirkungen erwiesen: Während hinsichtlich der Erfassung phototoxischer Wirkungen z. B. von Psoralenen erste Ansätze (etwa mit Kulturen von *Candida utilis*) vorliegen, ist die Prüfung hautirritierender und hautsensitivierender Wirkungen *in vitro* heute noch nicht möglich (wenn auch in jüngster Zeit große Fortschritte hinsichtlich der Entwicklung von Kulturmethoden für menschliche Keratinozyten gemacht wurden).

Inhalationstoxizität

Von Studien an Fibroblasten in Kultur kann hier naturgemäß wenig Entscheidendes erwartet werden: Fortschritte auf diesem Gebiet hängen wesentlich von der weiteren Entwicklung von Kulturmethoden für epitheliale Zellen an. Ermutigende Ansätze hinsichtlich der Erfassung von Substanzen, die eine Lungenfibrose oder auch Karzinome der Atemwege (Luftröhre) auslösen, liegen aber bereits vor. Es sei an dieser Stelle darüber hinaus angemerkt, daß die Lunge als ein für die Immunabwehr außerordentlich wichtiges Organ angesehen werden muß: Untersuchungen an Zellkulturen zur immuntoxikologischen Wirkung von Substanzen stehen noch in ihren Anfängen, haben aber gerade auf dem Gebiet der Inhalationstoxikologie zu wichtigen pathophysiologischen Erkenntnissen geführt, wie etwa das Auftreten von Tumoren nach langfristiger Einatmung toxischer Substanzen in niederen

Konzentrationen zu der Frage führt, inwieweit die Überladung der Lungen-Clearance und -Immunabwehr verantwortlich ist für die durch Dieselabgase hervorgerufenen bösartigen Lungentumoren bei Ratten.

Neurotoxizität

Zur Erkennung neurotoxischer Wirkungen ist eine umfangreiche Palette biochemischer Methoden entwickelt worden. Z. B. ist ein sehr empfindlicher Test für die neurotoxische Wirkung von Organphosphaten die Bestimmung der Hemmung eines membrangebundenen (synaptosomalen) Enzyms („neurotoxische Esterase“) des Nervensystems. Zellkulturen jedoch sind zur Erfassung neurotoxischer Schädigungen bisher nur vereinzelt angewendet worden, obgleich bereits 1907 die ersten Versuche zur Kultivation des Rückenmarks von Fröschen in Organkultur unternommen wurden. Problematisch ist auch hier die Entwicklung von Kulturbedingungen, die den differenzierten Status der Zellen bzw. Gewebe erhalten. In ersten Versuchsreihen sind bisher entweder Ganglien motorischer bzw. sensorischer Neuronen und Gehirn in Organkultur bzw. Tumorzelllinien aus Nervengewebe verwendet worden. Die bisherigen Ergebnisse erlauben den Schluß, daß hinsichtlich der Bestimmung neurotoxischer Wirkungen Zellkultur-Methoden mehr als Hilfsmethoden zum Studium der Wirkungsmechanismen neurotoxischer Substanzen, nicht aber als Indikatoren für eine *In-vivo*-Toxizität betrachtet werden können. Hierfür sind die komplexen Ganztier-Modelle (z. B. mit erhaltener Blut-Hirn-Schranke, Metabolismus usw.) unverzichtbar. Die Zukunft liegt hier sicher in der Entwicklung verschiedener Zellkulturen zur Aufdeckung zelltyp- und organspezifischer Wirkungen als Toxizitäts-Vortest.

Reproduktionstoxizität

Zellkultursysteme zur Erfassung toxischer Wirkungen an Keimzellen und teratogener Wirkungen stehen in relativ großer Zahl zur Verfügung: Kulturen von Zellen, Geweben, Organen, Gliedmaßen und ganzen Embryonen. Die Einführung dieser *In-vitro*-Tests in die Routine toxikologischer Prüfungen war bisher jedoch relativ erfolglos. Dies ist vor allem dadurch bedingt, daß es noch kein Modell gibt, das die gesamte Phase der pränatalen Entwicklung abdeckt (die einzelnen Methoden erlauben nur die Untersuchung bestimmter Abschnitte innerhalb dieser Phasen). Die Fortpflanzung und die pränatale Entwicklung stellen ein sorgfältig integriertes System dar – es ist z. Z. nicht vorstellbar, daß ein Modellsystem entwickelt werden kann, das reproduktionstoxikologische Untersuchungen am Ganztier vollständig ersetzt. Unbezweifelbar jedoch ist die Bedeutung der Zellkulturen als Teil eines integrierten toxikologischen Testprogramms, insbesondere auch zur Aufklärung von Wirkungsmechanismen.

Immuntoxizität

Dieses Spezialgebiet der Toxikologie steht noch ganz in seinen Anfängen, obgleich es unbezweifelbar ist, daß eine Zahl von Wirkstoffen die Immunreaktionen von Mensch und Tier nach akutem, aber vor allem auch nach chronischem Einwirken (oft in geringsten Konzentrationen: TCDD) beeinflußt. Es wird in der nahen Zukunft daher unvermeidlich zu einer Synthese von *Immuntoxikologen* (mit Wissen um die zellorientierten immunologischen Grundlagen und eine Vielzahl zellulärer Assays [Bestimmungsmethoden] zur Prüfung immunologischer Funktionen) und von *Immuntoxikologen* (mit Wissen um die Bedeutung von Pharmakokinetik, Biotransformation usw.) kommen müssen. Die bisherigen sogenannten immuntoxikologischen Studien bedürfen aufgrund des Fehlens dieser Synthese oftmals der Re-Interpretation; die immunologischen Funktions-Assays sind daher hinsichtlich ihrer Aussagekraft für toxische Wirkungen weitestgehend nicht hinreichend gesichert.

Genotoxizität

Wenn auch zur Erfassung eines kanzerogenen Potentials von Chemikalien heute Experimente an Tieren noch unabdingbar sind, so muß doch betont werden, daß auf diesem Gebiet der Genotoxizität (Mutagenität/Kanzerogenität) Zellkultur-Prüfverfahren in großer Zahl entwickelt wurden und ihren großen Nutzen zur Aufdeckung kanzerogenen Potentials von Chemikalien und zum Studium der beteiligten Wirkungsmechanismen bereits unter Beweis gestellt haben. Aufgrund der Tatsache, daß die überwiegende Mehrzahl chemischer Kanzerogene mit der DNS reagiert und Mutationen hervorruft, wurden als derartige Screening-Tests für tumorauslösendes Potential Prüfverfahren sowohl an Bakterien, Hefen und Insekten als auch an Säugetierzellen in Kultur entwickelt, die DNS-Interaktionen von Substanzen (z. B. Bindung an die DNS, Auslösung von Strangbrüchen, Chromosomenaberrationen, Mutationen, Induktion von DNS-Reparatur-Prozessen) erfassen. Darüberhinaus stehen spezifische Verfahren zum Studium der transformierenden Wirkung (d. h. Umwandlung von Zellen in Kultur in Tumorzellen nach chemischer Behandlung) zur Verfügung. Diese Assays sind wiederholt und intensiv auf ihre Aussagekraft hinsichtlich der Erfassung kanzerogenen Potentials geprüft worden: Es hat sich dabei herausgestellt, daß mittels dieser Zellkultur-Assays – vorausgesetzt, es wird nicht nur ein Verfahren, sondern eine Batterie dieser Verfahren eingesetzt – *in vivo* kanzerogenes Potential diverser Chemikalien mit großer Zuverlässigkeit erfaßt werden kann. Auch Stoffe, die selbst nicht unmittelbar zu Tumoren führen (Tumor-Promotoren und andere Kanzerogenese-„Modifiers“) können *in vitro* (zumindest bedingt) erfaßt werden. Durch Einsatz dieser Assays als Screening-Methoden ist daher eine Vielzahl von Substanzen frühzeitig von weiterer Entwicklung/

Verwendung ausgeschlossen und ein reduzierter Einsatz von Versuchstieren (alle am Menschen tumorauslösenden Substanzen sind auch im Tierversuch kanzerogen) ermöglicht worden. Es sollte jedoch einschränkend festgehalten werden, daß auch aus den Zellkultur-Assays – wie aus Experimenten am ganzen Tier – bisher das Krebsrisiko für die menschliche Gesundheit lediglich qualitativ, nicht aber quantitativ abgeleitet werden kann. Der Erfolg von „Alternativmethoden“ auf dem Gebiet der Genotoxikologie ist um so bemerkenswerter, als dieses Spezialgebiet heute ganz im Mittelpunkt toxikologischer Überlegungen steht: Die Industrialisierung unserer Gesellschaft mit der damit einhergehenden Chemikalien-Flut in unserem täglichen Leben einerseits und die Tatsache, daß für Kanzerogenität keine unbedenkliche Schwellenkonzentration angegeben werden kann, haben berechtigterweise gesteigertes Interesse an den potentiellen kanzerogenen und mutagenen Gefahren in unserer Umwelt in Wissenschaft und Öffentlichkeit erzwungen.

Fazit

Die „alternativen“, neuen Wege in der Toxikologie, d. h. hier die Anwendung von Zellkulturen, sind offensichtlich weder besser noch schlechter als die Tierversuche und sind nur äußerst selten direkte Alternativen zum Tierversuch; viel häufiger ergänzen sie den Tierversuch und ermöglichen eine verbesserte Weiterarbeit im Detail. Die Toxikologie mit ihrem Ziel, möglichst viele denkbare Schädigungen auszuschließen, benötigt ein komplexes Testsystem: So sind akut toxische Wirkungen in der Zellkultur nicht simulierbar, Wirkungen von Chemikalien auf den Blutdruck, zentralvenöse Effekte (wie verminderte Lernleistung, Gleichgewichtsstörungen oder Benommenheit) nicht erfaßbar. Auch chronisch toxische Wirkungen erkennt die Zellkultur nicht oder nur selten; z. B. ist es bisher nicht gelungen, Fibrose oder Leberzirrhose (beispielsweise als Folge von Alkoholkonsum) in Zellkulturen zu simulieren. So können Zellkulturen nie ein kompletter Ersatz für das Versuchstier sein.

„Der Organismus von Mensch und Tier besteht aus Millionen hochspezialisierter Zellen, die unmittelbar oder mittelbar aufeinander einwirken, wobei die Ausgewogenheit der Zusammenarbeit dieser Zellen Gesundheit bedeutet, Störungen aber Krankheit bewirken können. Bei Gewebekulturen hat man es immer nur mit entweder gleichartigen Zellen, höchstens aber mit einem kleinen Verbund miteinander kooperierender Zellen zu tun. Verursacht eine Substanz in der Gewebekultur keine schädlichen Wirkungen, so schließt dies nicht aus, daß sie im Körper einen verheerenden Effekt auslösen kann, weil sie erst infolge ihrer Metabolisierung oder durch ihre Veränderung während des Verdauungsvorgangs giftig wird oder weil sie den Funktionsablauf zwischen Lunge, Herz, Blutgefäßen, Niere usw. negativ beeinflußt. Umgekehrt

muß eine Substanz, die die Zellen in einer Kultur zu schädigen vermag, im Körper selbst nicht schädlich sein, weil sie dort rasch in unschädliche Metaboliten umgewandelt oder rasch von ihm ausgeschieden wird.“

Dort aber, wo der Tierversuch einen substanzbedingten Schaden sichtbar gemacht hat, kann oft nur der anschließende Zellkultur-Versuch in die Tiefe gehen, mit biochemischen Mitteln bis „hinunter“ auf die molekulare Ebene, zur Aufklärung des Stoffwechsels, des Wirkungsmechanismus und einiger akut-toxischer sowie genotoxischer Effekte von Chemikalien. Die Zellkulturen als ein neuer Weg der Toxikologie sind daher außerordentlich hilfreich bei der Abklärung von Teilaspekten und so als Ergänzungsmethoden aus der Toxikologie nicht wegzudenken; die Vielfalt der möglichen Wirkungen einer Chemikalie und der Reaktionen des Organismus darauf kann aber nur im Tierversuch sichtbar gemacht werden, die abschließende Bewertung einer toxischen Wirkung (sehr wohl auch unter Hinzuziehung der Daten aus Zellkultur-Studien) ist nur im Tierversuch möglich. Ein vollständiger Verzicht auf Tierversuche, z. B. bei der toxikologischen Prüfung von Stoffen, die Eingang in die Umwelt des Menschen gefunden haben, oder auch nur eine unzulässige Einschränkung solcher Tierversuche bedeutet daher eine unkalkulierbare Zunahme des Risikos eines möglichen schädlichen Einflusses auf die menschliche Gesundheit.

Methodische Entwicklungen

Viele tierexperimentelle Forschungsmethoden altern so schnell wie Automodelle, weil neue physikalische oder chemische Bestimmungsmethoden und neue technische Entwicklungen zum Einsatz kommen. Wer mit einer neuen Methode verlässliche und für den Menschen relevante Ergebnisse an der Ratte erzielt, wird keinen Versuch am Hund machen. Wer ein Hormon immunologisch *in vitro* bestimmen kann, wird seine Messung anhand seiner biologischen Wirkung *in vivo* verlassen. Manchmal versprechen neue Methoden mehr als sie halten, ähnlich wie dies von neuen Automodellen bekannt ist. Erst sorgfältige Überprüfung und Vergleich mit bisherigen Methoden ermöglicht die Erfassung ihrer Wertigkeit. Eine Alternativmethode ist so gut wie ihr Sicherheitskoeffizient. Ist ihre Verlässlichkeit erwiesen, dann ist die Alternativmethode auch schon akzeptiert und in Verwendung genommen!

Vom Hund zum Ei?

Große und kleine Laboratoriumstiere

G. SKOFITSCH

Die Beziehung zum Tier

In der Diskussion um die ethisch-moralischen Aspekte der Verwendung tierischen Lebens für Versuchszwecke wurde bisher von einer Minderheit meist religiös motivierter oder konsequent vegetarischer Tierschützer rigoros die Ansicht vertreten, daß jedes Leben gleiche ethische Qualität besitze und der Mensch kein Recht habe, dieses Leben zu zerstören. Auch einige Philosophen und Theologen vertreten diese „Moral“ mit einem Absolutheitsanspruch (GUTJAHR-LOSER 1985), dessen konsequente Verfolgung einerseits eine weitere Form organischen Lebens, nämlich pflanzliches Leben, diskriminiert, andererseits eine komplette Umstellung auf eine unnatürliche Lebensweise mit sich brächte: Vegetarische Ernährung (der Mensch ist von der Ausbildung seines Gebisses und des Verdauungstraktes ein „Mischkostesser“), kompletter Verzicht auf tierische Produkte im Alltag (z. B. Lederwaren), vollkommener Schutz tierischer Lebensräume, ein Sich-selbst-Überlassen von Fauna und Flora mit den Folgen urwaldähnlicher Ver-

wachsungen oder Versteppung, keine Behandlung parasitärer Erkrankungen usw.

Nach den Erfahrungen der letzten Jahre stehen die emotionellen Aversionen gegen Tierversuche in direkter Beziehung zur Art und Größe bzw. der entwicklungsgeschichtlichen Rangordnung des Versuchstieres, wenn man davon ausgeht, daß neben dem Menschen die Säugetiere die höchste organisatorische und geistige Entwicklungsstufe erreicht haben. Bei der Einteilung der Tierwelt unterscheidet man oberflächlich zwischen augenfällig unterschiedlichen Tierformen: einzellige Tiere, mehrzellige wirbellose Tiere, kaltblütige Wirbeltiere und warmblütige Wirbeltiere. Ein Schutzanspruch seitens der Tierschützer wird dabei in erster Linie für Wirbeltiere gestellt (Fische, Amphibien, Reptilien, Vögel, Säugetiere) und innerhalb der Wirbeltiere insbesondere für Warmblüter (Vögel und Säugetiere). Für alle übrigen Tierformen werden Schutzansprüche nur erhoben, wenn sie zur Erhaltung ihrer Art dienen (z. B. bei Schmetterlingen). Aber auch der Schutzanspruch der Wirbeltiere scheint nur so weit Gültigkeit zu besitzen, als dies finanziellen und sportlichen Interessen nicht im Wege steht. Wie sonst wäre es möglich, daß Sportfischerei ohne den Zweck des Nahrungserwerbs, Pferdesportveranstaltungen bis zur totalen Erschöpfung der Tiere, Stierkämpfe, Massentierhaltungen etc. von Tierschützern nicht ebenso vehement bekämpft werden wie Tierversuche in der medizinischen Forschung?

Das Empfindungsvermögen für Tiere ist von Gefühlsbindungen und einer möglichen Sozialbindung („Du-Beziehung“) abhängig; dadurch wird es möglich, ein bestimmtes Tier (Individuum) aus der Anonymität des Kollektivs herauszuheben und gezielt anzusprechen (GÄRTNER 1985). „Du-Beziehungen“ sind leicht zu Hund, Schwein, Katze und Affe zu entwickeln, viel schwerer ist es, eine „Du-Beziehung“ zu Hamster, Ratte und Maus aufzubauen. Demnach lassen sich Gefühlsvorbehalte beim Töten eines Tieres nach statistischen Umfragen wie folgt reihen: Affe > Hund > Katze > Ziege > Schaf > Kaninchen > Schwein > Meerschweinchen > Hamster > Ratte > Maus, oder vereinfacht dargestellt: „Kommunikationstalente“ > landwirtschaftliche Nutztiere > Schädlinge (GÄRTNER 1985). Auch unter den „Kommunikationstalenten“ muß zwischen gesellschaftlich anerkannten „Spieltieren“ und „Nutztieren“ unterschieden werden. Schweine z. B. sind in bezug auf Intelligenz, Lernvermögen und Dressurfähigkeit, Spieltrieb und in ihrer Anhänglichkeit an den Menschen dem Hund gleichzusetzen. So besehen sind Schweinedressurarbeiten im Zirkus und die Verwendung abgerichteter Schweine für die Trüffelsuche keineswegs eine Sensation. Wer aber wollte sich mit einem noch so intelligenten und hervorragend dressierten Schwein an der Leine einem Promenadepublikum stellen? Der Platz des Schweines in unserer Gesellschaft ist unter den „Nutztie-

ren“ und nicht den „Spieltieren“ – ungeachtet intellektueller Fähigkeiten.

Anthropomorphe Denkungsweisen haben ihren Niederschlag auch in den verschiedenen Empfehlungen und Richtlinien zum Thema Tierversuch gefunden. So werden z. B. im Handbuch über Pflege und Haltung von Versuchstieren, herausgegeben von einer universitären Tierschutzvereinigung (WORDEN 1947), drei Kategorien von privilegierten Tieren unterschieden:

1. Pferde, Esel und Maultiere: dürfen für keinerlei Tierexperimente verwendet werden, wenn der Versuch an einer anderen Tierart vorgenommen werden kann.
2. Katzen und Hunde: dürfen nicht ohne Narkose für einen Tierversuch verwendet werden, wenn der Versuch an einer anderen Tierart vorgenommen werden kann.
3. Affen, Nagetiere und alle anderen Wirbeltiere: genießen einen generellen Schutz und dürfen nur dann für Versuche herangezogen werden, wenn der Versuch nicht an wirbellosen Tieren oder niederen Organismen durchgeführt werden kann.
4. Wirbellose Tiere genießen keinerlei Schutz.

Diese Unterscheidung von „privilegierten“ und „nicht privilegierten“ Tieren hat sich bis in die heutigen Tierschutz- und Tierversuchsgesetze gehalten. Aus diesen Gründen wird die Verwendung von immer kleineren, niederen Organismen für Tierversuche als echte Alternative zum Großtier im Versuch angesehen. Diese Entwicklung wird, nicht zuletzt auch wegen der Kosteneinsparung, verlangt.

Grundlagenforschung – angewandte Forschung

Grundsätzlich muß zwischen zwei unterschiedlichen Forschungsrichtungen unterschieden werden, nämlich der Grundlagenforschung und der angewandten Forschung.

Die Grundlagenforschung hat zumeist keinerlei unmittelbar erkennbaren Bezug zum Menschen und seiner Gesundheit, ihre Erkenntnisse sind rein wissenschaftlicher Natur und entspringen dem Bedürfnis des Menschen nach der Erforschung seiner Umwelt. Die gewonnenen Ergebnisse lassen sich nicht sofort und unmittelbar in medizinischer oder technischer Hinsicht verwerten. Man bezeichnet die Grundlagenforschung daher auch als zweckfreie Forschung. Hingegen zielt die angewandte Forschung auf eine unmittelbare Verwertung ihrer Ergebnisse zum Nutzen des Menschen, wie dies in medizinischen oder pharmazeutischen Verfahren der Fall ist.

Trotz der fehlenden unmittelbaren Anwendbarkeit der Ergebnisse der Grundlagenforschung zum Nutzen des Menschen ist dieser Forschungs-

richtung weder die Existenzberechtigung noch die Bedeutung für die allgemeine wissenschaftliche Erkenntnis abzusprechen. Die tierexperimentelle Grundlagenforschung beansprucht etwa 5% des gesamten Versuchstierbedarfes an höheren Wirbeltieren (CREUTZFELDT 1985). Meist werden Untersuchungen der Überschaubarkeit halber an niederen Organisationsformen, isolierten Organen oder Zellkulturen durchgeführt oder die Erkenntnisse aus der Beobachtung tierischer Verhaltensweisen gewonnen. Die wichtigsten Fragestellungen sind (nach ULLRICH 1985): Untersuchungen der Bausteine lebender Materie, ihre funktionellen Zusammenhänge, die Sicherung des Fortbestandes (Zellteilung und Vermehrung) und die Frage nach den Lebensäußerungen (Ethologie, Verhaltensforschung). Die Grundlagenforschung beschäftigt sich mit allen Formen organischen Lebens und läßt sich daher auf keine Tierspezies beschränken oder durch Alternativmethoden ersetzen. Vielmehr stützt sich die angewandte Forschung auf die allgemeine Erkenntnis biologischer Zusammenhänge und Gesetzmäßigkeiten, die durch Grundlagenforschung erhoben wurden.

Anders jedoch die „angewandte“ oder „zweckgebundene“ Forschung. Hier wird ein bestimmtes Ziel verfolgt, das auf mehreren Wegen und mit verschiedenen Versuchen erreicht werden kann. In der medizinischen, biologischen und biochemischen Forschung stehen folgende Ziele im Vordergrund: Die experimentelle Nachahmung (Simulierung) humanpathologischer Zustände (Erkrankungen) an Tiermodellen, um die Wirkung bisher noch unerprobter neuer chemischer Wirkstoffe zu testen (s. S. 17), um die Verträglichkeit (s. S. 47) von Substanzen in einem tierischen Organismus festzustellen (Toxizitätsprüfung). Dazu werden mittels chirurgischer, pharmakologischer oder genetischer Methoden Tiermodelle entwickelt, von denen man sich Rückschlüsse auf die Wirkung einer Substanz im menschlichen Organismus erwartet. Weiterhin dienen Tierexperimente der Entwicklung chirurgischer Methoden (s. S. 229).

Höher organisierte Tiere in der angewandten Forschung

Aus versuchstechnischen Gründen wurden am Anfang der medizinischen Forschung leicht haltbare, jedoch große und zählebige Versuchstiere verwendet. Am Beginn dieses Jahrhunderts wurden tierexperimentelle Untersuchungen in der medizinischen Forschung hauptsächlich an Hund, Katze und Kaninchen durchgeführt. Diese Tierarten, so wurde argumentiert, stehen dem Menschen entwicklungsgeschichtlich näher als die niederen Wirbeltiere oder wirbellosen Tiere, und man erwartete, daß die Reaktionen denen des Menschen ähnlich sind. Die chirurgischen Möglichkeiten waren beschränkt (keine Mikrochirurgie), die erforderlichen Meßdaten konnten mit den zur damaligen Zeit noch einfachen mechanischen Hebelschreibern, Quecksilber- und Wasser-

manometern leichter an großen Tieren erhoben werden. Für die wenigen bekannten Hormone gab es noch keinerlei physikalisch-chemische Nachweisverfahren, so daß sie aus großen Mengen von Gewebe oder Körperflüssigkeit (Blut, Harn usw.) isoliert und im Tierversuch auf ihre biologische Wirksamkeit getestet werden mußten (JACKSON 1917, SHERINGTON 1919, HABERLAND 1926, BURN 1948).

Die Entwicklung empfindlicher analytischer Verfahren und elektronischer Meßgeräte machte es in den letzten Jahrzehnten möglich, funktionelle Untersuchungen, die man ursprünglich nur an Hund oder Katze durchführen konnte, auf kleine Nagetiere, insbesondere die Ratte, zu übertragen (FARRIS u. GRIFFITH 1942, D'AMOUR u. BLOOD 1948). Das hat den Vorteil, daß man diese Tiere in genetisch einheitlichen Stämmen weltweit in großer Anzahl züchten kann, daß ihre Haltung und Ernährung unter optimalen Voraussetzungen möglich ist. Bei jeder Publikation muß seither der Tierstamm angegeben werden, so daß bei Vergleichsuntersuchungen weltweit gleiche Ergebnisse erwartet werden können. Dadurch ist auch eine zahlenmäßige Einsparung bei den Versuchstieren möglich.

Etwa ein Drittel der für die angewandte Forschung verwendeten Tiere wird in der medizinisch-pharmazeutischen Forschung verwendet, teils in physiologischen oder pharmakologischen Standardpräparationen, die zu 80% an Ratten und Mäusen durchgeführt werden (KÜMMERLE u. Mitarb. 1984), teils in anatomisch-operativen Versuchen oder zur Simulierung von Krankheitsmodellen. Die physiologisch-pharmakologischen Standardpräparationen lassen sich nicht auf niedere Tier- und Organisationsformen übertragen. Auch anatomisch-operative Verfahren müssen an Tieren durchgeführt werden, deren Anatomie im Operationsgebiet weitgehend der des Menschen entspricht (als Versuchstiere werden vorwiegend Schweine und Kaninchen verwendet). Bei der Simulierung von Krankheiten an Hand von Tiermodellen zur Erforschung neuer Therapiemöglichkeiten werden jedoch zunehmend kleinere (und niedere) Tierarten verwendet: Während 1952 (BARGER u. Mitarb.) Herz-Kreislauf-Modelle zur Erforschung von Therapiemöglichkeiten des Bluthochdrucks und der Herzmuskelschwäche mittels chirurgischer Methoden am Hund entwickelt wurden, entwickelte man 1972 (SPANN u. Mitarb.) ein Modell an der Katze, 1977 (SCHMIDT u. Mitarb.) ein Modell am Meerschweinchen und 1980 (HUTT u. Mitarb.) ein Modell an der Ratte. Heute stehen für derartige Forschungen Rattenstämme zur Verfügung, bei denen der Bluthochdruck durch spezielle Züchtung genetisch fixiert ist. Somit können blutdrucksenkende Pharmaka ohne jede vorhergehende chirurgische Manipulation am Versuchstier erprobt werden.

Nieder organisierte Tiere in der angewandten Forschung

Wirbellose Tiere und niedere Wirbeltiere wurden schon in der frühen pharmakologischen Forschung verwendet, ihre Erkenntnisse waren jedoch eher als Kuriositäten anzusehen: Einzellige Lebewesen (Protozoen) zeigten Reaktionen auf verschiedene Pharmaka. Die Wirkung von Strychnin wurde an Krebsen, die von Curare an Käfern getestet. Korrelationen zur Wirkungsweise dieser Stoffe am Menschen konnten nicht gezeigt werden.

Aus der Grundlagenforschung mit niederen Tieren jedoch gingen oft unerwartet wichtige Erkenntnisse für Lebensvorgänge am Menschen hervor. So gelang es z. B. dem Nobelpreisträger OTTO LOEWI, am Froschherz zu zeigen, daß ein Nerv nicht direkt mittels elektrischer Impulse, sondern über den Umweg der Freisetzung einer chemischen Substanz aus dem Nervenende eine Erregung an der Herzmuskelzelle auslöst (s. S. 8). Dieses Prinzip ist generell für die Erregungsübertragung von Nerven auf Erfolgsorgane gültig. Der dänische Pharmakologe SKOU isolierte aus Nerven von Tintenfischen ein Enzym (Kalium-Natrium-Adenosin-triphosphatase); später wurde dieses Enzym in Herzmuskelzellen von Wirbeltieren gefunden. Heute weiß man, daß dieses Enzym von entscheidender Bedeutung für die Wirksamkeit der Herzglykoside (Digitalis) ist. Der italienische Pharmakologe ERSPAMER untersuchte Inhaltsstoffe der drüsigen Krötenhaut und entdeckte eine Reihe von Stoffen, die erst kürzlich im menschlichen Organismus gefunden wurden und wichtige Funktionen als Hormone und Neurotransmitter erfüllen. Einige dieser Stoffe sind an der Übertragung von Schmerzimpulsen an das Gehirn und an der Auslösung asthmatischer Anfälle beteiligt.

Diese Beispiele sollen die enge Verflechtung rein „akademischer“ Grundlagenforschung und praktisch-medizinischer Verwertbarkeit der Erkenntnisse veranschaulichen.

Sicherheitsuntersuchungen

Etwa zwei Drittel der in der angewandten Forschung verwendeten Tiere werden für gesetzlich vorgeschriebene Sicherheitsuntersuchungen verwendet. Sicherheitsuntersuchungen sind nicht nur für Arzneimittel, sondern auch für Körperpflegemittel, Wasch- und Putzmittel sowie für viele andere Stoffe, mit denen der Mensch in Haushalt und Beruf in Kontakt kommt, erforderlich. Dabei soll die Unschädlichkeit eines Stoffes in handelsüblicher Dosis oder Konzentration gezeigt werden. Dies setzt jedoch die Kenntnis der schädigenden Dosis voraus. Für die Tests werden Affen, Schweine, Hunde, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Mäuse verwendet (THER 1965). Wegen der relativ hoch angesetzten Tierzahlen zur statistischen Sicherung der Ergebnisse wurden diese Versuche von der Öffentlichkeit besonders angefeindet.

Bei einer kürzlich abgehaltenen internationalen Konferenz (International Conference on Practical in Vitro Toxicology 1985) wurden Alternativmethoden zu den bisher verwendeten Tierversuchen vorgestellt und bewertet. Die Entwicklung von Alternativmethoden stellt uns jedoch vor neue Probleme. Welche Methoden sind wirklich „alternativ“? Sind diese Methoden ebenso zuverlässig wie konventionelle Methoden? Werden Alternativmethoden gesetzliche Anerkennung finden oder nicht?

Ausgehend davon, daß höher organisierte Tiere im Versuch durch nieder organisierte Lebensformen ersetzt werden sollen, kann festgestellt werden, daß sowohl in der Forschung als auch bei den Sicherheitstests (schon aus Kostengründen) das kleinstmögliche (niedrigst organisierte) Tier verwendet wird, das dem Untersuchungszweck genügt (SCHEUCH 1986). Vielfach wird dieser Schritt „vom Hund zur Ratte“ nicht mehr als genügend „alternativ“ empfunden, und man verlangt die Abkehr von allen Tierversuchen, die Entwicklung von isolierten Organen, Zellkulturen, Computersystemen.

Der Einsatz von Computersystemen bei Sicherheitsuntersuchungen als Ersatz für den Tierversuch ist begrenzt (s. S. 123); isolierte Organe und Zellkulturen lassen die Wechselwirkung verschiedener Organsysteme eines höheren Lebewesens vermissen, sofern sie nicht für genau definierte Fragen eingesetzt werden.

Versuche an Hühnerembryonen werden momentan propagiert, weil sie einen Grenzbereich zwischen *In-vitro*- und *In-vivo*-Versuchen darstellen. Sie stehen derzeit in keinem Gegensatz zu ethischen und legalen Aspekten wie z. B. dem Tierversuchsgesetz. Bei dieser Methode werden zu prüfende Substanzen nicht mehr einem Tier injiziert, sondern über ein Fenster werden die Substanzen in inkubierte Hühnereier eingebracht und die Entwicklung des Keimes beobachtet. Der Wert dieses Tests ist nach der Meinung der überwiegenden Mehrheit von Forschergruppen begrenzt, weil dieses System zwar in der Lage ist, zwischen stark schädigenden und nicht schädigenden Substanzen zu unterscheiden, jedoch bleiben die dem Säugetierorganismus eigenen Resorptionsschranken und Entgiftungsmechanismen unberücksichtigt und müssen erst recht im Tierversuch abgeklärt werden.

Zur Untersuchung embryotoxischer und teratogener Einflüsse (Schädigungen des werdenden Lebens und des Erbgutes) werden Substanzen trächtigen Hunden, Kaninchen, Ratten oder Meerschweinchen verabreicht und die Auswirkungen auf die Entwicklung der Feten untersucht. Eine „Alternativmethode“ geht davon aus, daß Säugetierembryonen nach operativer Entnahme aus dem Muttertier im Brutschrank unter standardisierten Bedingungen gezüchtet werden können. Die zu testende Substanz braucht dann nicht mehr dem Muttertier verabreicht zu werden, sondern sie wird direkt dem Kulturmedium zugesetzt, in dem

der Keim lebt. Inwieweit diese Methode „alternativ“ ist, bleibt mehr als fraglich.

Eine andere Alternative in der Teratogenitätsforschung ist der Hydra-Test. Hier macht man sich die Regenerationsfähigkeit niederer Organismen zunutze. Wird ein Süßwasserpolymp in Teile zerschnitten, so ist generell jeder Teil dazu befähigt, zu einem vollwertigen Tier auszuwachsen (Regeneration). Wird dem Inkubationsmedium eines Polypenteiles ein Teratogen zugesetzt, so wird diese Regenerationsfähigkeit erheblich beeinträchtigt und liefert ein Maß für die Schädlichkeit der getesteten Substanz.

Der Laie wird vielfach durch Berichte über solche neu entwickelten Testverfahren fasziniert und fragt, warum diese Entwicklungen nicht sofort verwendet würden. Der verantwortungsbewußte Fachmann weiß, daß die konventionellen Methoden über Jahrzehnte hindurch entwickelt, verbessert und erprobt worden sind und Erfahrungen für jede Reaktionsweise des Systemes vorliegen. Er weiß auch, daß die Festlegung von Sicherheitsgrenzen mit der Bewertung der Sicherheit des für eine solche Untersuchung angewandten Verfahrens beginnt. Eine alternative Methode muß daher über einen längeren Zeitraum mit den bestehenden Methoden verglichen werden, um Sicherheit über die Aussagekraft der neuen Methode zu gewinnen.

Immerhin kann abschließend festgestellt werden, daß manche Tierversuche durch neue und alternative Methoden ergänzt und reduziert werden können. Tierversuche selbst, als letzte Sicherheitsabschätzung vor dem klinischen Versuch am Menschen, sind jedoch derzeit keineswegs ersetzbar. Unsere berechtigte Hoffnung besteht in der steten Entwicklung und Prüfung neuer alternativer Verfahren, die in Zukunft weitere Tierversuche überflüssig machen können.

Literatur

- D'Amour, F.E., F.R. Blood: Manual for Laboratory Work in Mammalian Physiology. Univ. Chicago Press 1948
- Barger, A.C., B.B. Rohe, G.S. Richardson: Relation of valvular lesions and of exercise to auricular pressure, work tolerance, and to development of chronic, congestive failure in dogs. Amer. J. Physiol. 169 (1952) 384–399
- Burn, J.H.: The Background of Therapeutics. Oxford Medical Publications, London 1948
- Creutzfeldt, O.D.: Ethik, Wissenschaft und Tierversuche. In: K.J. Ullrich, O.D. Creutzfeldt: Gesundheit und Tierschutz. Econ, Düsseldorf 1985 (S. 11–43)
- Farris, E.J., J.Q. Griffith: The Rat in Laboratory Investigation. Lippincott, London 1942
- Gärtner, K.: Ist die derzeitige Diskussion über Tierversuche durch unsere aktuellen Lebensqualitäten bedingt? – Zur Mensch-Tier-Beziehung aus historischer und sozialempirischer Sicht. In: K.J. Ullrich, O.D. Creutzfeldt: Gesundheit und Tierschutz. Econ, Düsseldorf 1985 (S. 94–105)
- Gutjahr-Loser, P.: Die Argumente der Tierversuchsgegner. In: K.J. Ullrich, O.D. Creutzfeldt: Gesundheit und Tierschutz. Econ, Düsseldorf 1985 (S. 106–122)
- Haberland, H.F.O.: Die operative Technik des Tierexperimentes. Springer, Berlin 1926

- Hutt, P. Y., K. Rakousan, P. Gastineau, M. Laplace, F. Clousard. *Basic Res. Cardiol.* 75 (1980) 105–108
- Jackson, D. E.: *Experimental Pharmacology.* Henry Kimpton, London 1917
- Kümmerle, H. P., G. Hitzenberger, K. H. Spitz: *Klinische Pharmakologie.* Ecomed, Landsberg 1984
- Sherrington, C. S.: *Mammalian Physiology: A Course of Practical Exercises.* Clarendon Press, London 1919
- Scheuch, E. K.: *Das Tier als Partner des Menschen in der Industriegesellschaft.* In: *Studium Generale: Mensch und Tier.* Bd. III/IV, Schaper, Hannover 1986
- Spann, J. F., J. W. Cowell, W. L. Eckberg, E. H. Sonnenblick, J. Ross, E. Braunwald: *Contractile performance of the hypertrophied and chronically failing cat ventricle.* *Amer. J. Physiol.* 223 (1972) 1150–1157
- Ther, L.: *Grundlagen der experimentellen Arzneimittelforschung.* Wiss. Verlag, Stuttgart 1965
- Ullrich, K. J., E. Frömter: *Tierversuche in der biologischen Grundlagenforschung.* In: K. J. Ullrich, O. D. Creutzfeldt: *Gesundheit und Tierschutz.* Econ, Düsseldorf 1985 (S. 125–139)
- Worden, A. N.: *The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals.* Bailliere, Tindall and Cox, London 1947
- Tiere in der Arzneimittelforschung.* Bundesverband der pharmazeutischen Industrie, 1986
- Tierversuche in der Diskussion.* Bundesverband der pharmazeutischen Industrie, 1985

Versuche an Organen getöteter Tiere

Das isolierte Organ

P. HOLZER

Die verschiedenen Ebenen biologisch-medizinischer Forschung

Die biologisch-medizinische Forschung bedient sich verschiedener Untersuchungsobjekte. Neben Tierexperimenten (Versuchen am lebenden Tier) stehen im wesentlichen noch drei andere Möglichkeiten von Untersuchungen zur Verfügung, die nicht am lebenden Tier durchgeführt werden. Diese Methoden werden oft nicht ganz zutreffend als „Alternativmethoden“ bezeichnet. Die erste Möglichkeit betrifft Versuche, die nicht am ganzen Tier, sondern an isolierten Organen, Geweben, Zellen oder Zellbestandteilen angestellt werden. Zu deren Gewinnung ist in der Regel die Tötung eines Tieres, entweder im Labor oder im Schlachthof (s. S. 84), notwendig. In manchen Fällen können Zellen (zum Beispiel Blutzellen, Leberzellen) aber auch ohne Tötung und selbst ohne nachhaltige Schädigung des Organismus gewonnen werden. Gewebe, die bei chirurgischen Eingriffen an Mensch oder Tier entfernt werden, können hier als Sonderfall eingeordnet werden (s. S. 87). Die zweite Möglichkeit bezieht sich auf Versuche mit Gewebekulturen, und als dritte Möglichkeit sind schließlich alle Versuche an „nicht-lebendiger Materie“ zu nennen, wie rein physikalische und chemische Untersuchungen und der Einsatz des Computers zur Simulierung biologisch-medizinischer Vorgänge. Die beiden letztgenannten Möglichkeiten werden in anderen Kapiteln dieses Buches besprochen.

Die Frage, ob diese Methoden wirkliche Alternativen zum Tierversuch darstellen, kann nur in Zusammenhang mit den Zielsetzungen biologisch-medizinischer Forschung beantwortet werden. Das Hauptziel der biologischen Grundlagenforschung ist, aufzuklären, aus welchen Bausteinen lebende Materie aufgebaut ist und wie diese Bausteine zusammenwirken, um das Fortbestehen der Lebewesen und deren Lebensäußerungen zu ermöglichen (s. ULLRICH u. CREUTZFELDT 1985). In enger Zusammenarbeit mit der Grundlagenforschung versucht die medizinisch-angewandte Forschung, sowohl die Ursachen von Krankheiten (Störungen gewisser Lebensvorgänge) zu ergründen als auch Mittel und Wege zu deren Heilung zu erarbeiten. Der Organismus des Menschen und der meisten Tiere ist aus Zellen aufgebaut, die zu Gewebeverbänden (z. B. Muskelgewebe, Fettgewebe) und Organen (z. B. Herz, Gehirn) zusammengeschlossen sind. Komplizierte Regelmechanismen bestimmen das „sinnvolle“ Zusammenspiel von Zellen und Organen: erst dadurch kann ein Organismus überhaupt leben. Diesen Bauplan lebender Organismen versuchen Biologie und Medizin in 3 Ebenen aufzuklären. Die Erforschung biologischer Funktionen beziehungsweise der Wirkungsweise von Arzneimitteln und anderen therapeutischen Maßnahmen vollzieht sich a) auf der Ebene von Zellen und Zellbestandteilen, b) auf der Ebene von Organen, welche aus vielen verschiedenen Zellen bestehen, die in bestimmter Weise zusammenarbeiten (zum Beispiel Herz, Leber, Darm, Gehirn), und c) auf der Ebene von Organismen, die aus verschiedenen Organen bestehen, deren sinnvolles Zusammenwirken es erst ermöglicht, daß der Mensch zum Beispiel sehen, hören, sich fortbewegen oder denken kann.

Zur entsprechenden Bearbeitung dieser Forschungsebenen bedarf es bestimmter geeigneter Methoden. Der Blutdruck und seine Regulation oder die Wirkung eines Arzneimittels auf den Blutdruck kann nur am ganzen Organismus, nicht jedoch an einer isolierten Arterie untersucht werden. Mit anderen Worten, jede wissenschaftliche Frage kann nur mit bestimmten Methoden bearbeitet werden, jede der drei definierten Forschungsebenen verlangt nach einem *zielgerechten wissenschaftlichen Verfahren*. Unter diesem Blickwinkel wird klar, daß der Tierversuch die einzig adäquate Methode zur Erforschung der Lebensleistungen eines Organismus ist. Versuche mit isolierten Organen oder Zellkulturen sind hier keine Alternativen, sondern *Ergänzungsmethoden*. Andererseits stellen Versuche mit isolierten Organen eine geeignete Vorgangsweise für Untersuchungen auf Organebene dar, und es ist die Aufgabe dieses Kapitels, die Stellung dieser Versuchsmethode in den biologisch-medizinischen Wissenschaften zu erörtern.

Ein Blick in die Geschichte

Obwohl Versuche mit isolierten Organen nachweislich schon im 18. Jahrhundert angestellt wurden, konnten entscheidende Fortschritte

in dieser Methodik erst gegen Ende des 19. Jahrhunderts (MAGNUS 1904, HOLMSTEDT u. LILJESTRAND 1963, PATON 1984) erzielt werden. Dies hing vor allem damit zusammen, daß erst jetzt jene optimalen Bedingungen erkannt wurden, unter welchen ein isoliertes Organ für einen hinreichend langen Zeitraum überleben kann. Ein Überleben ist nur in einer Nährlösung möglich, die bestimmte essentielle Ionen und Nährstoffe enthält und einen bestimmten pH-Wert aufweist. Die optimale Zusammensetzung dieser Lösung ist für verschiedene Organe beziehungsweise Organe von verschiedenen Tierarten leicht unterschiedlich. Die weitere Entwicklung der Methodik von isolierten Organen, Geweben, Zellen und Zellkulturen war denn auch sehr eng mit der Entwicklung entsprechender optimaler Nährmedien verbunden (PATON 1984).

Ein anderes Problem war in der Versorgung isolierter Organe mit Sauerstoff gegeben, denn nur bei einem ausreichenden Angebot von Sauerstoff bleibt ein isoliertes Organ auch leistungsfähig. Während es bei kleinen und dünnwandigen Organen (Beispiel: Froschherz, Meerschweinchen-Darm) genügt, die Nährlösung mit Sauerstoff zu durchströmen, ist ein solches Verfahren bei größeren und/oder dickwandigen Organen völlig unzureichend. In diesen Fällen ist es notwendig, das Gefäßsystem der Organe mit sauerstoffhaltiger Nährlösung zu durchströmen. Erst diese Entwicklung des perfundierten isolierten Organs ermöglichte es, große Organe wie Säugetierherz, Leber, Lunge und Niere isoliert zu untersuchen (PATON 1984).

Möglichkeiten und Grenzen der Methodik isolierter Organe

Mittlerweile ist die Methodik isolierter Organe zum festen und unverzichtbaren Bestandteil biologisch-medizinischer Forschung geworden. Methodische Weiterentwicklungen haben dazu geführt, daß nahezu alle Organe und Gewebe für dieses Verfahren geeignet sind. Zwei Beispiele seien kurz angeführt. Das Herz (meist von Ratten oder Meerschweinchen) schlägt bei geeigneten Bedingungen auch im isolierten Zustand über viele Stunden weiter und stellt somit ein äußerst wichtiges Modell zur Prüfung herzwirksamer Arzneimittel dar (s. S. 137). Am isolierten Darm lassen sich viele, jedoch nicht alle Komponenten des Verdauungsvorganges nachweisen, welcher Darmbewegungen, Abgabe von Verdauungsenzymen und Aufnahme der verdauten Nährstoffe miteinschließt.

Die Verwendung isolierter Organe hat sowohl in der Grundlagenforschung als auch in der Erforschung, Prüfung und Produktion von Arzneimitteln zum Rückgang von Versuchen am lebenden Tier beigetragen. Neben *wissenschaftlichen* Vorteilen waren auch *ökonomische* und *ethische* Überlegungen sowie *legistische* Rahmenbedingungen für die zunehmende Verwendung isolierter Organe ausschlaggebend.

Die *wissenschaftlichen Vorteile* der Methodik isolierter Organe wurden schon sehr früh erkannt. R. MAGNUS beschreibt sie bereits in seiner ersten Arbeit über Versuche am isolierten Darm im Jahre 1904: „Bei der Erforschung der Leistungen (Bewegungserscheinungen) einzelner Organe hat es sich bisher immer als vorteilhaft erwiesen, neben den Experimenten am ganzen Tier mit seinen komplizierten Innervationsverhältnissen und wechselnden Einflüssen des Kreislaufes die Untersuchung am überlebenden Organ durchzuführen, um festzustellen, zu welchen Leistungen dieses Organ von sich aus, unbeeinflusst von jenen äußeren Faktoren, befähigt sei“. Während hier auf die Stellung der Methode in der *Grundlagenforschung* Bezug genommen wird, soll auch ihre besondere Bedeutung für die *Arzneimittelentwicklung* an zwei Beispielen aufgezeigt werden. 1. Mangels entsprechender chemischer Nachweisverfahren konnten viele Arzneimittel oft nur anhand ihrer biologischen Wirkungen (z. B. Kontraktionen von Darm- oder Gefäßmuskulatur) quantifiziert werden. In diesen „Bioassays“ ist ein geeignetes isoliertes Organ im allgemeinen wesentlich empfindlicher und genauer als das ganze Tier. 2. In der Entwicklung vieler zentralnervös wirksamer Arzneimittel (z. B. Schmerzmittel) haben sich gewisse isolierte Organe als äußerst nützliche Modelle für das komplexe Zentralnervensystem erwiesen (siehe S. 202 und 208). Starke Schmerzmittel (Analgetika) wie Morphin hemmen Kontraktionen isolierter Darmstücke oder des isolierten Samenleiters über denselben zellulären Wirkungsmechanismus, über den sie im Zentralnervensystem Schmerz stillen. Morphin ist jedoch mit zwei ernststen Nebenwirkungen behaftet, nämlich Atmungshemmung und Suchtentwicklung, was eine Entwicklung selektiverer Analgetika nahelegt. Mit Versuchen an isolierten Organen ist es nun tatsächlich gelungen, den zellulären Wirkungsmechanismus für die Schmerzstillung von jenem für die Nebenwirkungen zu differenzieren. Dieser Fortschritt berechtigt zur Hoffnung, selektive Analgetika ohne die genannten Nebenwirkungen zu entwickeln (TYERS 1986). Mit diesem Beispiel soll veranschaulicht werden, daß ein Großteil der Arzneimittelentwicklung an isolierten Organen, Geweben und Zellen durchgeführt werden kann, so daß nur die meistversprechenden Substanzen schließlich auch am lebenden Tier auf ihre Wirksamkeit überprüft werden müssen (TYERS 1986).

Die Methodik des isolierten Organs kann den Tierversuch jedoch nicht vollständig ersetzen, zumindest nicht in jenen Fällen, wo es um die Aufklärung der Wechselwirkungen und Steuermechanismen zwischen den verschiedenen Organen im Gesamtorganismus geht. Auch in der Entwicklung von Arzneimitteln kommt nur der Versuch am ganzen Tier in Frage, wenn die Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von Wirkstoffen oder deren Effekte auf Blutdruck und Kreislauf oder auf das Zentralnervensystem festgestellt werden sollen. Hier werden die Grenzen der Methodik isolierter Organe deutlich. Eine weitere Einschrän-

kung ergibt sich aus der Frage, ob Organe, Gewebe oder Zellen sich im isolierten Zustand nicht wesentlich anders verhalten als im Gesamtorganismus. Solche Überlegungen bestärken die weiter oben angeführte Feststellung von R. MAGNUS, daß Versuche am isolierten Organ am besten immer durch Versuche am Gesamttier ergänzt und überprüft werden sollten. Diese Forderung kann durch eindrucksvolle Beispiele aus der Medizingeschichte belegt werden (s. S. 8, 12, 26).

Eng verbunden mit wissenschaftlichen Gesichtspunkten sind auch *ökonomische* Überlegungen für die zunehmende Verwendung isolierter Organe, Gewebe und Zellen verantwortlich. Diese Methoden sind zum Teil erheblich billiger als Versuche am ganzen Tier. Insbesondere der Übergang zu isolierten Zellen, Zellbestandteilen und Zellkulturen brachte in der Bundesrepublik Deutschland allein in der Zeit von 1977–1984 eine 40%ige Abnahme des Verbrauches an Versuchstieren mit sich (Bundesverband der pharmazeutischen Industrie 1986) (s. S. 42). Obwohl die Gewinnung isolierter Organe nicht ohne Tötung eines Tieres möglich ist, gewährleistet ihre Verwendung eine ökonomische Nutzung von Tierleben. So können beispielsweise vom Darm eines Meerschweinchens etwa 20 Darmstücke gewonnen werden, von denen jedes für sich als Modell für den ganzen Darm gelten kann; statt eines Versuches am ganzen Tier können 20 verschiedene Versuche durchgeführt werden (PATON 1984). Dazu kommt noch, daß nicht nur der Darm, sondern auch die anderen Organe des getöteten Tieres gleichzeitig für Experimente zur Verfügung stehen.

In der Bewertung von „Alternativen“ zum Tierversuch sind im wesentlichen zwei Aspekte von Bedeutung. *Einerseits* steht außer Frage, daß jeder unnötige Tierversuch vermieden werden soll und daß diesbezügliche internationale und nationale Regelungen bestehen und dem jeweiligen Stand der Wissenschaft angepaßt werden. In vielen Fällen, speziell in der Arzneimittelentwicklung, kommt der Methodik der isolierten Organe eine außerordentliche Bedeutung in der Reduzierung von Tierversuchen zu. *Andererseits* muß klargestellt werden, daß nicht alle Tierversuche durch andere Methoden ersetzt werden können. Wissenschaftlich betrachtet haben Tierexperimente und Experimente an isolierten Organen, Geweben und Zellen verschiedene, einander ergänzende Ziele und können deshalb nicht beliebig miteinander ausgetauscht werden. Für die Medizin wird häufig, und zu Recht, die Forderung nach einer ganzheitlichen Betrachtung des Menschen (Ganzheitsmedizin) erhoben; es ist schwer vorstellbar, daß ein solches Ziel ohne Forschung an einem ganzheitlichen Modell, wie es der Gesamtorganismus darstellt, erreicht werden kann.

Literatur

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. Pro & contra Tierversuche,

Argumente, Dokumente. Frankfurt am Main 1986

- Holmstedt, B., G. Liljestrand: Readings in Pharmacology. Pergamon Press, Oxford 1963
- Magnus, R.: Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugethieren. 1. Mittheilung. Arch. Physiol. (E. Pflüger) 102 (1904) 123–151
- Paton, W.: Man & Mouse. Animals in Medical Research. Oxford University Press, Oxford 1984
- Tyers, M. B.: The use of isolated tissue preparations in the discovery of drugs for mental disease and pain. ATLA 13 (1986) 123–151
- Ullrich, K.J., O.D. Creutzfeld: Gesundheit und Tierschutz. Wissenschaftler melden sich zu Wort. Econ, Düsseldorf 1985

Abfälle für die Forschung?

Organe aus dem Schlachthof

E. BEUBLER

SALOMON VAN ZWANENBERG mag zwar als kleiner Junge den Wunsch gehabt haben, Arzt zu werden, blieb aber schließlich das, was sein Vater war, nämlich Schweineschlächter. Vielleicht hängt es aber mit seinem Kindheitstraum zusammen, daß für ihn die Schweine, die zu Hunderten täglich in seinem Betrieb in dem niederländischen Dörfchen Oss geschlachtet wurden, nicht nur gewinnbringende Nahrungsmittel waren, sondern daß sein Interesse sich auch auf Organe richtete, die als wertloser Abfall behandelt wurden. Er mag auch gewußt haben, daß auch anderswo alle möglichen Präparate, die aus getrockneten Drüsen hergestellt wurden und denen heilsame Wirkungen zugeschrieben wurden, in den Handel gelangten.

Gemeinsam mit dem Amsterdamer Pharmakologen ERNST LAQUEUR gründete er 1922 eine Gesellschaft. Der Schweineschlächter übernahm die Finanzierung und Professor LAQUEUR die wissenschaftliche Leitung.

Als erstes wurde die Herstellung von Insulin aus Bauchspeicheldrüsen in großem Stil aufgenommen. Heute gehört die damals gegründete Gesellschaft zu den größten Arzneimittelherstellern der Welt.

In der Folge war die Verwertung von Schlachthofabfällen für die Forschung sicher nicht immer so spektakulär. Eine ganze Reihe von biologischen Substanzen wurden jedoch erstmals in biologischem Material von Schlachthöfen entdeckt und werden bzw. wurden therapeutisch eingesetzt.

Als Beispiele seien nur genannt die Entdeckung von Substanz P im Pferdedarm (1931) und die Entdeckung von Thyreotropin Releasing Factor in einem Hirnareal der Schafe. Für die Gewinnung von 1 Milligramm dieser Substanz mußten 250 000 Schafhypothalami verarbeitet werden. Für die Gewinnung von einem Gramm des Steroidhormones Corticosteron wurden 500 kg Nebennieren von insgesamt 20 000 Tieren verwertet (s. S. 126). Zur Entdeckung von Serotonin (1947) mußten

900 Liter Serum, gewonnen aus 2 Tonnen Rinderblut, verarbeitet werden. Die Forscher wußten damals noch nicht, daß ihre Arbeit durch den Umstand begünstigt wurde, daß Rinderserum im Vergleich zu dem von Labortieren einen besonders hohen Gehalt an Serotonin aufweist.

Die Bezeichnung „Abfallverwertung“ wird sehr stark relativiert, wenn man bedenkt, daß man für ein Gramm Vasoaktives Intestinales Polypeptid, ein hochaktives Peptid aus dem Schweinedarm im Gegenwert von etwa 1,5 Millionen DM, etwa 5000 kg Abfall-Darm verarbeiten muß. Spinnt man die Rechnung weiter, stellt sich heraus, daß der „Abfall“ das wissenschaftlich Wertvollste am Schwein ist. Die Kosten der aufwendigen Gewinnung von biologischen Substanzen sind hier natürlich nicht berücksichtigt. Es soll lediglich gezeigt werden, daß die Forschung Schlachthofmaterial immer dann verwendet, wenn es möglich ist.

Für die Erforschung und später für die Gewinnung von Hormonen, Peptiden, Enzymen u. a. biologisch aktiven Verbindungen ist billiges Material von Schlachthöfen sicher eine unerschöpfliche Quelle. Denn diese Substanzen finden sich meist in Organen, die für die Ernährung ungeeignet oder minder wertvoll sind. Abgesehen von der ethischen Unbedenklichkeit der Verwertung von Schlachthofmaterial ist in jedem Fall ein Produkt der Massentierhaltung auch wesentlich wirtschaftlicher als ein spezielles Labortier, wie ja auch ein Küchenmixer nur ein Zehntel eines Laborhomogenisierers kostet.

Auch in der Therapie finden Schlachthof-Nebenprodukte ihre Verwendung: Insulin wird auch heute noch in großen Mengen aus Schweinepankreas gewonnen. Sogenanntes „Humaninsulin“ wird heute ebenfalls aus Schweineinsulin durch chemische Veränderung (Aminosäureaustausch) hergestellt. Ist auch die Verwendung von Rindermilzextrakt zur Behandlung von „Milzverstopfung“, wie sie von PARACELTUS beschrieben wurde, heute genauso Geschichte wie die Verwendung von getrockneten Schilddrüsen des Rindes (*Glandulae Thyreoideae siccaetae*) bei Schilddrüseninsuffizienz, werden doch andere Organe oder Sekrete wie z. B. Rindergalle (*Fel tauri*) und Pankreasextrakte in zahlreichen Kombinationspräparaten bei Verdauungsbeschwerden nach wie vor verwendet.

Auch die Chirurgie bedient sich biologischer Materialien von Schlachtieren. Chirurgisches Nahtmaterial (Catgut) wird aus Schafdarm hergestellt und Herzklappen von Schwein und Schaf werden als sogenannte Bioklappenprothesen beim Menschen verwendet. Teile der Schweinehaut (Korium = Lederhaut) werden als Kollagenvlies zur Blutstillung auf blutende Parenchymflächen der Leber oder der Niere aufgebracht; auch bei Verbrennungen kann mit Schweinehaut abgedeckt werden. Sogar enteweißte Schweineknochen wurden als Matrix bei menschlichen Knochendefekten eingesetzt.

Schwieriger und daher auch eingeschränkt ist die Verwendung von Organen aus Schlachttieren als pharmakologisches oder physiologisches Modell. Verschiedene Faktoren sind in dieser Beziehung hinderlich. Schlachthöfe sind oft von Forschungslaboratorien so weit entfernt, daß es unmöglich ist, ein frisches Organ rechtzeitig in die geeignete Apparatur zu bringen. Beispielsweise muß ein Meerschweinchenherz etwa 90 Sekunden nach der Tötung des Tieres mit Nährlösung und Sauerstoff durchströmt werden. Danach bleibt es über Stunden funktionsfähig. Die Chemikalien, die für einen derartigen Versuch verwendet werden, sind von höchster Reinheit und daher auch extrem teuer. Organe von Schlachttieren sind wesentlich größer als die von Laboratoriumstieren – ein Versuch an einem isolierten Schweine- oder Rinderherz würde, abgesehen von der technischen Schwierigkeit, Unsummen verschlingen. Die isolierte Durchströmung einer Nebenniere des Rindes (30 Gramm) hingegen ist leicht zu bewerkstelligen, während die Nebenniere einer Ratte (30 Milligramm) einer solchen Prozedur nur schwer zugänglich ist.

Auch das Rinderauge ist wegen seiner Größe einfacher als Modell zu handhaben als das Auge eines Labortieres. So wurde am Rinderauge die Zonulolyse mit Erfolg entwickelt, eine Methode zur enzymatischen Lösung der Zonulafasern, um die Linse bei der Staroperation schonend entfernen zu können.

Weiters können die Herzkranzgefäße eines Rindes im Laboratorium präpariert und weiter verarbeitet werden – den Transport vom Schlachthof zum Untersuchungsort überstehen glatt-muskuläre Organe gut.

Auch die Muskulatur der Luftröhre (Trachea) ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen im Zusammenhang mit der Asthmatherapie. Dabei mußte man feststellen, daß die Luftröhrenmuskulatur des Rindes äußerst unempfindlich gegenüber Methylxanthinen (z. B. gegenüber Theophyllin, einer wichtigen Substanz in der Asthmatherapie) ist. Hingegen ist das Meerschweinchen das ideale Versuchstier, da seine Trachea-Muskulatur der des Menschen am ähnlichsten ist.

Weiters werden Milz- und Lungenarterien sowie Venen, Pfortader, Mesenterialgefäße und andere glatt-muskuläre Organe, wo immer es möglich ist, für die Aufklärung biochemischer, physiologischer und pharmakologischer Fragestellungen herangezogen. Dabei nimmt der Experimentator in Kauf, daß bestimmte Tiere nur an bestimmten Tagen geschlachtet werden und daß die Organe in speziellen Gefäßen mit Nährlösung auf schnellstem Weg transportiert werden müssen.

Für gewisse Fragestellungen betreffend die Erkrankungen von Herzkranzgefäßen werden heute mit gutem Erfolg die Endothelzellen (= innerste Schicht von Zellen in Blutgefäßen) der Rinderaorta (= Schlagader) verwendet. Diese Zellen können kultiviert werden und bilden dann als Zellkultur ein ideales Forschungsmodell.

Menschliches Operations- und Obduktionsmaterial

Ethisch zu rechtfertigen?

H. DENK

Das Ziel biomedizinischer Forschung ist es, Aufschlüsse über die Pathogenese von Erkrankungen des Menschen als Basis für Prävention, Diagnostik und Therapie zu gewinnen, wobei besonders chronische Erkrankungen, einschließlich der Arteriosklerose, und bösartige Tumoren im Vordergrund des Interesses stehen. Ein zentrales Problem ist die Extrapolation experimentell, häufig im Tierversuch erhobener Daten auf die Situation des kranken Menschen. Schwierigkeiten ergeben sich dabei vor allem durch Speziesunterschiede zwischen Mensch und Versuchstier und durch individuelle Variationen, die auf genetischen Differenzen, aber auch auf dem Einfluß von Umweltfaktoren beruhen. Bei Operationen oder Obduktionen gewonnene Humangewebe bieten eine wichtige zusätzliche (allerdings keineswegs immer ausreichende) Möglichkeit, um Reaktionen des Organismus auf schädigende oder therapeutische Wirkungen festzustellen. Dies erfolgt häufig durch morphologische Untersuchungen (Lichtmikroskopie, Elektronenmikroskopie, Immunhistochemie, In-situ-Hybridisierung), wobei sich aus der Korrelation morphologisch faßbarer Veränderungen mit anamnestischen Daten (z. B. Medikamenteneinnahme, schädliche Arbeitsplatz- oder Umwelteinflüsse usw.) und klinischen Befunden Rückschlüsse auf den Entwicklungsgang einer Organschädigung (Pathogenese) und damit auch Hinweise auf Therapiemöglichkeiten ergeben. Untersuchungen dieser Art können daher experimentelle Studien an überlebenden Zellen oder Geweben (Zellkultur) und am Tier (Tierversuch) anregen, können sie aber nicht ersetzen. Menschliches Operations- und Obduktionsmaterial wird heute aber auch zur Gewinnung verschiedener Substanzen (z. B. von Antigenen zur Immunisierung, von Hormonen) herangezogen. Kultivierte humane Gewebe und Zellen (Zell- und Gewebekultur; *In-vitro*-Systeme) bilden eine Brücke zwischen Tierversuch und klinischer Medizin. Die Entwicklung brauchbarer humaner Zelllinien ist aber vielfach noch in ihren Anfängen, wobei tierische Systeme wesentliche methodische Grundlagen liefern.

Morphologische Untersuchungen an operativ, bioptisch und autoptisch gewonnenen menschlichen Geweben und Organen

Morphologische Untersuchungen operativ und bioptisch gewonnener humaner Gewebe dienen primär der Diagnostik und haben Erkennung, Klassifikation oder auch Ausschluß krankhafter Veränderungen als Basis für die Erfassung pathogenetischer und epidemiologischer Zusammenhänge, Therapie und Abschätzung der Prognose zum Ziel.

Neben klassischer Lichtmikroskopie gefärbter Organschnitte kommen immunhistochemische (Nachweis von gewebsgebundenen Substanzen mit antigenen Eigenschaften mittels markierter spezifischer Antikörper) und elektronenmikroskopische (Nachweis ultrastruktureller Veränderungen) Methoden zum Einsatz. Das so erfaßte Erscheinungsbild einer Erkrankung ist allerdings nur eine Momentaufnahme, die außerdem von einer Reihe variabler Faktoren (individuelle Schwankungen, Umweltbedingungen usw.) abhängt und daher nur auf Basis großer Fallzahlen verallgemeinert werden kann.

Humangewebe als Ausgangspunkt von Zellkulturen

Die Methodik der Zell- und Gewebekultur bietet wertvolle und vielseitige Versuchssysteme, die sich in der biomedizinischen Forschung vor allem zum Studium von Stoffwechselfvorgängen, zur Diagnose genetischer Defekte, zur Aufklärung pathogenetischer Zusammenhänge, der Wirkung von Hormonen und zum Nachweis toxischer, mutagener und karzinogener Wirkungen bewährt haben. Im Idealfall sollen die Kulturbedingungen ein Milieu gewährleisten, das differenzierten Zellen und Geweben ermöglicht, ihre Funktionen im kontrollierbaren *In-vitro*-System zu entfalten. Voraussetzung ist die Gewinnung von kultivierbarem (überlebendem) Humanmaterial bei Operationen und möglichst rasch postmortal ausgeführten Obduktionen. Der Einsatz von chirurgisch gewonnenem Humanmaterial für experimentelle Untersuchungen erfordert in jedem Fall eine verantwortungsbewußte Zusammenarbeit der beteiligten medizinischen Disziplinen, da durch die Verwendung von Geweben für Kulturzwecke weder die Behandlung des Patienten noch die exakte Diagnosestellung durch den Pathologen beeinträchtigt werden darf. Die Übertragbarkeit der mit diesen Systemen gewonnenen Ergebnisse auf die Situation *in vivo* hängt von der Charakteristik der gewonnenen und kultivierten Zellen ab (HARRIS u. Mitarb. 1980). Dabei muß berücksichtigt werden, daß durch die Isolierung von Zellen aus den Geweben und durch die nachfolgende Kultur im Reagenzglas (*in vitro*) wichtige Zelleigenschaften, wie z. B. Ansprechbarkeit auf hormonelle Stimulation über Hormonrezeptoren, Struktur der Zellmembranen und des Zellskelettes, verändert werden können. Derzeit existieren Methoden zur Kultivierung von Lungen- und Bronchialzellen, Gefäßendothelzellen, Herzmuskelzellen, von Zellen der Haut (Epidermalzellen, Melanozyten, Fibroblasten usw.), des Uterus, der Brustdrüse, der Plazenta, endokriner Organe (z. B. Inselzellen des Pankreas), des Magen-Darm-Traktes einschließlich der Leber und des Urogenitaltraktes (Niere, Harnblase, Prostata). Viele Organexplantate können heute mehrere Monate, manche (Magenmucosa) allerdings nur wenige Stunden in Kultur gehalten werden (HARRIS u. Mitarb. 1980). Permanente menschliche Zelllinien leiten sich meist von Tumorgeweben

ab, die allerdings in ihrer Aussagekraft mit normalen menschlichen Zellen und Geweben nur bedingt vergleichbar sind.

Zur pränatalen Diagnose genetischer Defekte können kultivierte Zellen der Amnionflüssigkeit (gewonnen durch Amniozentese) herangezogen werden (BRESCH u. HAUSMANN 1972). Diese Zellen lassen sich bezüglich ihres Chromosomensatzes überprüfen (z. B. Chromosomenaberrationen) oder auf biochemische Defekte testen (z. B. Enzymdefekte bei Speicherkrankheiten usw.).

Die *in vitro* gewonnenen Erfahrungen spielen auch eine Rolle für die Organerhaltung zum Zwecke der Organtransplantation (z. B. Niere).

Humanes Gewebe als Ausgangsmaterial für die Produktion von Antikörpern für diagnostische und therapeutische Zwecke

Voraussetzung für die Antikörperproduktion ist die Gewinnung der entsprechenden antigenen Substanzen aus normalem oder pathologisch verändertem (z. B. neoplastischem) Gewebe, die dann zur Herstellung polyklonaler oder monoklonaler Antikörper durch Immunisierung von Versuchstieren eingesetzt werden. Antikörper gegen zellspezifische Substanzen, z. B. gegen Zytoskelettproteine, dienen der histogenetischen Klassifikation verschiedener niedrig differenzierter Tumoren mit uncharakteristischem morphologischem Bild, aber unterschiedlichem Ansprechen auf Therapie. Die Charakterisierung hormonproduzierender Tumoren ist immunhistochemisch mittels gegen Hormone gerichteter Antikörper möglich (MACH u. Mitarb. 1980, POLAK u. VAN NOORDEN 1983, YELTON u. SCHARFF 1981). Antikörper gegen tumorassoziierte (z. B. onkofetale) Antigene lassen sich zu deren Nachweis im Gewebe (Immunhistochemie) und im Serum einsetzen und sind damit diagnostisch wichtig. Solche Antikörper werden aber auch nach Koppelung mit radioaktiven Substanzen zur Tumorlokalisierung und in Kombination mit Zytostatika zur spezifischen Tumorthherapie verwendet (POLAK u. VAN NOORDEN 1983, YELTON u. SCHARFF 1981). Von besonderer praktischer Bedeutung sind gegen Oberflächenantigene von Leukozyten gerichtete Antikörper, die eine Differenzierung von Zelltypen bei malignen Lymphomen und anderen Erkrankungen des blutbildenden Systems gestatten. Durch die Hybridomtechnologie zur Erzeugung monoklonaler Antikörper kann die Ausbeute an hochspezifischen Antikörpern beträchtlich gesteigert werden, ohne die Zahl der zu immunisierenden Tiere erhöhen zu müssen (BHAN 1984, DIAMOND u. SCHARFF 1982, KÖHLER u. MILSTEIN 1975). Für die Produktion monoklonaler Antikörper werden Milzzellen immunisierter Tiere mit Myelomzellen fusioniert, die dann *in vitro* große Mengen an Antikörpern produzieren (KÖHLER u. MILSTEIN 1975; s. auch S. 185).

Isolierung von Wirkstoffen (z. B. von Hormonen) aus humanem Gewebe

Aus menschlichem Obduktionsmaterial können therapeutisch wichtige Wirkstoffe, z. B. Wachstumshormon aus Hypophysen, gewonnen werden.

Operationen an der Leiche

Die Operation an der Leiche ist eine wichtige Voraussetzung für die Ausarbeitung neuer Operationsverfahren im Interesse der Lebenden und ist damit ethisch vertretbar. Sie wird im Rahmen einer Obduktion durchgeführt und unterliegt den Bestimmungen bezüglich Organentnahme bei Leichen (s. unten). Operationen am Versuchstier können dadurch zwar eingeschränkt, aber nicht ersetzt werden, da der Operationserfolg wesentlich vom funktionellen Ergebnis abhängt und damit den intakten Organismus mit seinen Reaktionsmöglichkeiten voraussetzt. Besonders deutlich wird dies bei Transplantationen, bei denen die operative Technik neben Vorbereitung und Funktionserhaltung des Transplantates und der Beherrschung der Abstoßungsreaktion nur ein, wenn auch wichtiger, zum Erfolg beitragender Faktor ist.

Entnahme von Humangewebe: rechtlich und ethisch vertretbar?

Nach bestehendem (österr.) Recht ist eine Entnahme von Organen und Organteilen aus Leichen immer dann zulässig, wenn der Patient (oder der gesetzliche Vertreter eines nicht eigenberechtigten Patienten) vor dem Tod eine Organentnahme nicht untersagt hat (HOLCZABEK u. KOPETZKI 1986). Einer ausdrücklichen Einwilligung des Verstorbenen (oder dessen Vertreters) bedarf es nicht. Der Widerspruch von Angehörigen, denen nicht zugleich die Stellung eines gesetzlichen Vertreters zukommt, ist nicht zu beachten. Organe und Organteile Verstorbener dürfen allerdings nicht Gegenstand von Rechtsgeschäften sein, die auf Gewinn gerichtet sind. Die Organentnahme darf nicht zu einer die Pietät verletzenden Verunstaltung der Leiche führen. Die Entnahme von Organen ist zu dokumentieren und unterliegt der ärztlichen Schweigepflicht. Unter diesen Voraussetzungen ist eine Entnahme von Organen und Organteilen zu Heil- (Transplantation), Diagnose-, Lehr- und Forschungszwecken ethisch vertretbar und dem höheren Gut „Leben“ untergeordnet. Von der Gewinnung von Organen für Transplantationen abgesehen, erfolgt die Organentnahme im Rahmen von Obduktionen, die nach den bestehenden Bestimmungen auf sanitätspolizeiliche oder gerichtliche Anordnung oder zur Wahrung öffentlicher oder wissenschaftlicher Interessen (z. B. unklare klinische Diagnose, vorangegangene Operation) erfolgen. Die Entnahme eines gesunden Organs bei Lebenden ohne rechtfertigende Einwilligung erfüllt hingegen den strafrechtlichen Tatbestand der Körperverletzung.

„Versuchstier“ Mensch?

Das Ziel der biomedizinischen Forschung ist das Verständnis der Krankheiten des Menschen als Basis für Prävention und Heilung. Der Mensch selbst kann aber aus ethischen Gründen nur in begrenztem Maße als Forschungsobjekt dienen. Die Pathologie kann allerdings durch Studien an Operations- und Obduktionsmaterial wertvolle Erkenntnisse liefern. So wird im Rahmen epidemiologischer Forschungen ein Zusammenhang zwischen erfaßbaren Noxen (Umweltbedingungen, Arbeitsplatzbedingungen, Rauchen, Medikamente usw.) und dem Auftreten von Organschädigungen ermittelt. Dabei kann allerdings keine exakte Ursachen-Wirkungs-Beziehung aufgedeckt werden, und Aussagen über Zusammenhänge sind nur möglich, wenn die Veränderungen bereits bei einer größeren Anzahl von Menschen eingetreten sind. Eine Prüfung von Arzneimitteln im klinischen Versuch an Patienten ist zwar notwendig, um die Wirkung sicherzustellen, aber erst nach Ausnützung aller anderen Testmöglichkeiten vertretbar, um das Risiko gering zu halten. Sie erfolgt zuerst an freiwilligen gesunden Probanden und schließlich an Kranken. Der Selbstversuch ist wegen der kleinen Anzahl der in Frage kommenden Versuchspersonen und der individuellen Variationen in vielen Fällen nicht zielführend.

Literatur

- Bhan, A. K.: Application of monoclonal antibodies to tissue diagnosis. In De Lellis, R. A.: *Advances in Immunohistochemistry*, New York 1984
- Bresch, C., R. Hausmann: *Klassische und molekulare Genetik*. Springer, Berlin 1972
- Diamond, B., M. D. Scharff: Monoclonal antibodies. *J. Amer. med. Ass.* 248 (1982) 3165–3169
- Harris, C. C., B. Trump, G. D. Stoner: Normal human tissue and cell culture. In: *Methods in Cell Biology*, Vol. 21, A, B. Academic Press, New York 1980
- Holczabek, W., Ch. Kopetzki: *Rechtsgrundlagen von Organtransplantationen*. *Wiener klin. Wschr.* 98 (1986) 417–420
- Köhler, G., C. Milstein: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 256 (1975) 495–497
- Mach, J. P., F. Buchegger, M. Formi, J. Ritschard u. a.: Use of radiolabelled monoclonal anti-CEA antibodies for the detection of human carcinomas by external photoscanning and tomoscintigraphy. *Immunol. Today* 2 (1981) 239–249
- Polak, J. M., S. Van Noorden: *Immunocytochemistry. Practical applications in pathology and biology*. Wright PSG, Bristol 1983
- Yelton, D. E., M. D. Scharff: Antibodies: a powerful new tool in biology and medicine. *Ann. Rev. Biochem.* 50 (1981) 657–680

Was lehrt die Zelle?

Grenzen der Zellkultur

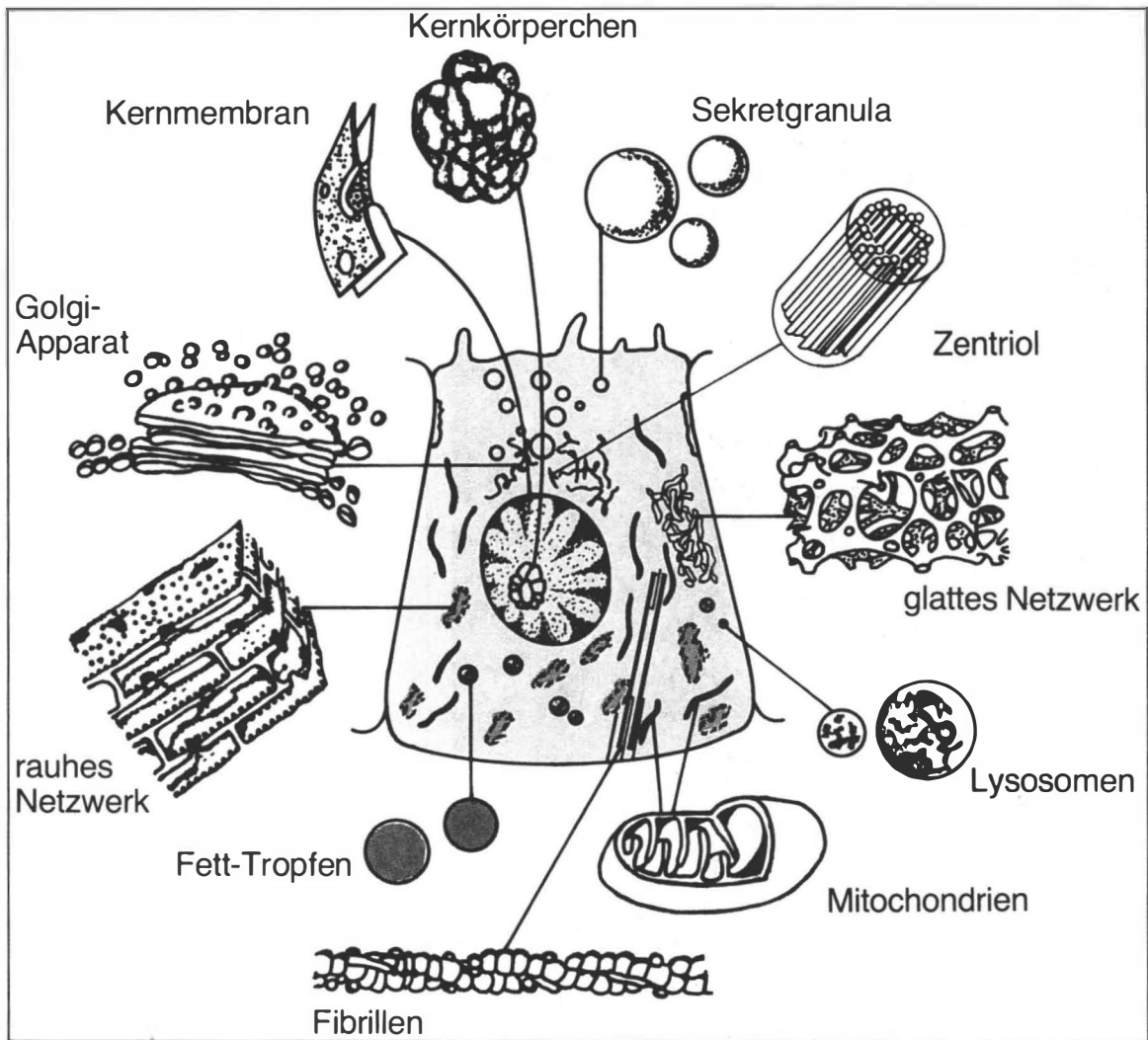
H. A. TRITTHART

Zellen sind bekanntlich die kleinsten lebendigen Systeme, aus denen unser Körper aufgebaut ist. Sie haben sehr verschiedene Formen und Funktionen, aber ihre Bauelemente (wie Kern, Organellen, Fibrillen, Membranen u. v. a.) sind recht ähnlich (Abb. 4). Selbst primitivste Urahnen des menschlichen Lebens, wie einzellige Lebewesen im Weltmeer, waren in den Grundzügen ähnlich aufgebaut. Als überraschendes Relikt der Evolution ist aber auch die Flüssigkeit, in der sich z. B. unsere Körperzellen aufhalten, diesem Ozean noch sehr ähnlich. Um dieses Flüssigkeitsmilieu für Körperzellen zu wahren – durch raschen Antransport von Sauerstoff, Nähr- und Botenstoffen sowie durch Abtransport des Zellabfalls –, benötigen wir den Blutkreislauf. Viele Grundfunktionen von Zellen sowie Zellteilung und Vermehrung laufen generell in den meisten Zellen sehr ähnlich ab, und sie sind deshalb auch an Zellen unter künstlichen Lebensbedingungen (Zellkultur) zu untersuchen (Abb. 5). Zellkulturen sind ein wichtiges Versuchsobjekt geworden, und in vielen Kapiteln dieses Buches wird auf ihre Bedeutung in speziellen Anwendungen eingegangen.

Vor allem aber richten sich viele Hoffnungen auf den Einsatz von Zellkulturen als Alternativ-Methoden zu Tierversuchen. Besteht diese Hoffnung zu Recht? Was lehrt uns die Zelle bei der Suche nach neuen Wirkstoffen, bei der Überprüfung der Wirksamkeit von Pharmaka, beim Ausschluß von schädlichen bzw. unerwünschten Effekten? Eine Antwort hierauf ist nur möglich, wenn man weiß, welche Funktionen an Zellen mit hoher Genauigkeit gemessen werden können und vor allem, welche Aussagekraft Befunde bzw. Meßwerte aus der Zellkultur für ein menschliches Organ bzw. den ganzen menschlichen Körper haben können.

Aber auch die moralische oder ethische Rechtfertigung der Zellkultur ist zu hinterfragen. Ist sie mit Recht, vor allem für die emotionell engagierten Gegner von Tierversuchen, eine attraktive Alternative? Bei der Begeisterung für die alternativen Möglichkeiten der Zellkultur wird gerne vergessen, daß eine Zelle Ausgangspunkt des menschlichen Lebens ist und daß jede Zelle Träger der ganzen Erbinformation ist,

* Ausgehend von dem römischen Recht, der späteren Theologie des THOMAS VON AQUIN und vor allem der „Ethik der Brüderlichkeit“ sagt ALBERT SCHWEIZER: „Die Ethik der Ehrfurcht vor dem Leben erkennt keine relative Ethik an. Als Gut läßt sie nur Erhaltung und Förderung von Leben gelten. Alles Vernichten und Schädigen von Leben, unter welchen Umständen es auch erfolgen mag, bezeichnet sie als böse.“



a

b



Abb. 4a u. b Die Zelle:
Organisation und Form.

a Schematischer Aufbau der Zelle mit einigen wesentlichen Bauelementen (nach: T. H. Schiebler, U. Peiper: Histologie. Springer, Berlin 1984).

b Lichtmikroskopische Aufnahme einer embryonalen Herzmuskelzelle (Phasenkontrast).

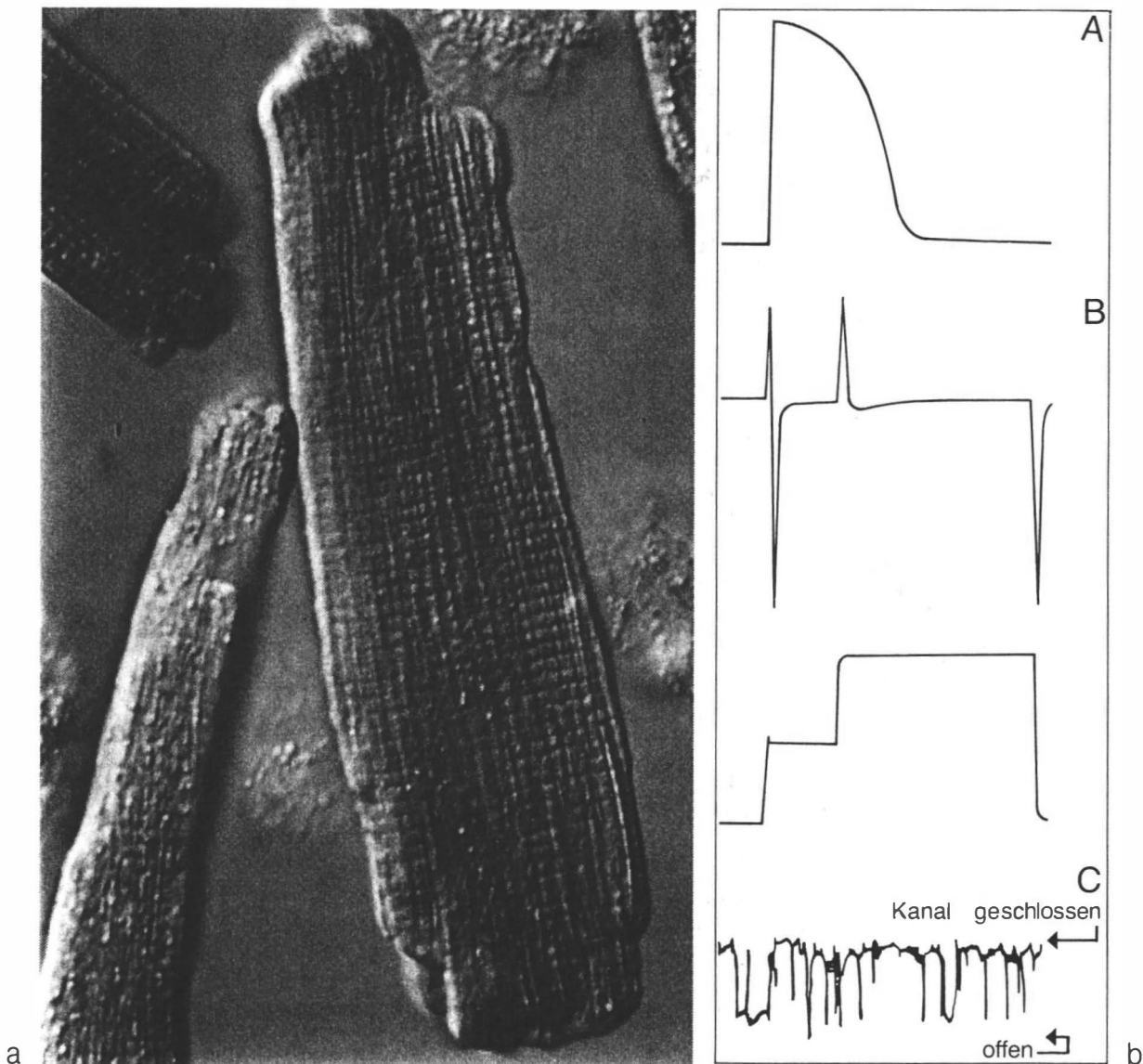


Abb. 5a u. b *Isolierte Herzmuskelzellen und ihre Funktionen.* **a** Isolierte Herzmuskelzellen in der Zellkultur (Nomarsky-Interferenzkontrast). An einer solchen einzelnen Zelle sind Erregung und Kontraktion gleichzeitig genau meßbar.

b Ablauf der Erregungsform an der Zellmembran (Aktionspotential, A), Messung von elektrischen Strömen durch die Zellmembran (Natrium- und Calciumströme oben, Potentialsprung unten, B), Öffnen und Schließen von einzelnen Tunnelproteinen durch die Ionen, die nur im geöffneten Zustand in die Zelle hinein oder aus der Zelle heraus gelangen können (C).

wir also keinen Grund haben, Zellen in der Kultur – als ein freilich schmerzfreies System – als von vornherein ethisch und moralisch unverdächtig anzusehen. Eine relative Ethik beim Schutz des Lebens kann es nicht geben (vgl. Fußnote, ALBERT SCHWEIZER). Wie wenig wir uns im Alltag – zumindest in der westlichen Welt – um diese Dinge kümmern, zeigt ein weiteres Beispiel. Wer etwa seine Morgenzeitung liest und dabei ein Frühstücksei verzehrt und zugleich Berichte über Versuche an Embryonen empörend findet, wird sicherlich nicht auch nur eine Se-

kunde daran gedacht haben, daß sie/er vielleicht gerade zuvor einen tödlichen Hitzeversuch an einem Embryo durchgeführt hat. Offensichtlich agieren wir und argumentieren Versuchsgegner vorrangig unter dem Einfluß unbewußter Tabus, die wir vor vielen Tausenden oder gar Millionen von Jahren in Zusammenhang mit „nützlichen“ Tieren, die nahe bei oder mit uns leben, errichtet haben und nicht nach tiefer fundierten ethischen Kriterien. Das zeigt sich nicht zuletzt auch daran, daß Insekten, Frösche, Schlangen, ja oft auch Ratten wenig oder keinen Schutz von Seiten der Tierversuchsgegner erhoffen dürfen und daß – wie die Geschichte lehrt – Tierfreunde nicht notwendigerweise immer auch Menschenfreunde sind und zu besonderen moralisch-ethischen Anforderungen qualifiziert sind.

Ähnliche Tabus spielten auch eine eminente Rolle in der Entwicklung der Medizin, z. B. war es sehr lange ein Sakrileg, den toten menschlichen Körper zu öffnen und zu untersuchen. Es hat sehr lange gedauert, bis die wissenschaftliche Neugierde bei den Ärzten diese Tabus völlig überwinden konnte. Leider hat dies in der Bevölkerung nur weitere Ängste geschürt, wie es sich in Schreckensbildern (Dr. EISENBART oder FRANKENSTEIN) und in der ungeprüften Unterstellung besonderer Brutalität bei wissenschaftlich tätigen Ärzten zeigt. Die Zelle aber ist dem freien Auge nicht zugänglich, sie ist nicht mit Tabus oder Ängsten aus der Menschheitsgeschichte belegt, sie ist kein Teil der Alltagserfahrung, kein „Streichelobjekt“ und kann deshalb geradezu als eine ideale Alternative erscheinen.

Auch aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht bietet die Zellkultur in einer Reihe von Fragen Vorteile, die doppelt wichtig sind, weil sie die Einsparung oder Reduktion von Tierversuchen erlauben. Es gibt eine große Zahl von wissenschaftlichen Zeitschriften, die mit dem Titel „Cellular and molecular...“ versuchen, der überragenden Rolle der Analyse auf zellulärer und molekularer Ebene gerecht zu werden. Ein völliger Ersatz von Tierversuchen wird auch bei sehr wesentlichen Fortschritten in der Zellkultur niemals erreichbar sein. Der Teil ist nicht das Ganze. Wenn wir wissen, wie ein Stein einen Hang hinunterrollt, können wir keineswegs das Verhalten einer großen Zahl von Steinen, z. B. bei einer Geröll-Lawine, vorhersagen, wobei zwischen den Steinen nur wenige Wechselwirkungen möglich sind, dagegen sehr viele zwischen den sehr verschiedenen Zellen eines Organs oder gar des ganzen menschlichen Körpers. Auch ist jede Zellkultur durch die Wahl der Zellen (in der Lunge gibt es z. B. mehr als 40 verschiedene Zelltypen), der Lebensbedingungen und Nährstoffe sowie der Zusätze zum Kulturmedium eine künstliche Vereinfachung. Selbst akut lebensbedrohliche Einflüsse können dort ohne Effekt sein; systematische Schäden etwa am Zentralnervensystem, auf Hormon-Regelsysteme oder auf den Blutkreislauf lassen sich nicht erfassen.

Ein weiteres, grundsätzliches Problem liegt in der außerordentlichen Komplexität der Entstehung von Krankheiten und damit auch in den möglichen Angriffspunkten von Heilstoffen, aber auch in der Vielfalt möglicher unerwünschter Nebeneffekte (Toxikologie). Nur hinreichend komplexe Systeme gestatten den Ausschluß unerwünschter Effekte, nur hinreichend einfache Systeme erlauben die Aufdeckung von Wirkungsart oder Wirkungsweise. Nachfolgend sind vom komplexesten System, dem menschlichen Organismus ausgehend, zunehmend einfache Systeme aufgezählt:

- menschlicher Organismus,
- anderes Säugetier,
- isoliertes Organ,
- Organkultur,
- Gewebekultur,
- Zellkultur,
- andere Wirbeltiere,
- niedere Tierarten,
- Zellorganell-Systeme (intakte Zellteile),
- Multi-Enzymkomplexe,
- Enzym- oder Rezeptorsysteme.

Auch wenn sich die krankmachenden Veränderungen theoretisch auf der Ebene einer Zelle abspielen können – wie etwa bei der Krebsentstehung –, ist es mit einem einfachen Zelltest nicht getan. Dies zeigt sich eindrucksvoll bei der Suche nach neuen Stoffen zur Hemmung des Krebswachstums, aber auch im immer erforderlichen Nachweis des Fehlens einer krebsauslösenden oder erbschädigenden Wirkung neuer Pharmaka.

Der bekannteste Test zum Nachweis von erbschädigender oder krebsauslösender Wirkung ist der Ames-Test an Bakterien (Mäusetyphus-Erreger). Diese Einzeller produzieren normalerweise die Aminosäure Histidin zu Wachstum und Vermehrung selbst. Es gibt jedoch Bakterienstämme, die durch einen genetischen Defekt Histidin zum Wachstum von außen aufnehmen müssen. Finden sie diesen unentbehrlichen Eiweißbaustein aber in dem Nährmedium der Kultur nicht vor, so stellen diese Bakterienkolonien das Wachstum ein (was mit dem freien Auge überprüft werden kann). Mit einer bestimmten geringen Wahrscheinlichkeit kann der genetische Defekt durch Rückmutation behoben werden und solche Bakterien, die nun Histidin wieder selbst aufbauen können, vermehren sich weiter. Erhöhen Testsubstanzen durch Einfluß auf das Erbmateriale die Häufigkeit der Remutation, so besteht der Verdacht der erbschädigenden oder auch der krebsauslösenden Wirkung: etwa 70 bis 80% aller zu prüfenden Substanzen ordnet dieser einfache Test korrekt ein. Doch ist eine fehlende Wirkung in diesem Test nicht als Beweis des Fehlens einer erbschädigenden oder krebsaus-

lösenden Wirkung brauchbar. Ein Langzeittest an Ratten zum Ausschluß einer krebsauslösenden Wirkung dauert mindestens 2 Jahre und erfordert ca. 1,5 Millionen DM, der Ames-Test dauert etwa 2 Tage und kostet rund 300 DM. Im Rahmen der Entscheidungsfindung stehen also schon aus Kosten- und Zeitgründen die einfachen Bakterien-, Zell- oder Gewebekulturen ganz am Anfang, und der Nachweis von schädigender Wirkung oder von fehlender erwünschter Wirkung spart in sehr großem Umfang schon jetzt Tierversuche durch Herausfilterung jener Substanzen ein, bei denen ein Risiko wahrscheinlich bzw. eine Wirkung unwahrscheinlich ist.

Derzeit wird intensiv – vor allem in der Toxikologie – an der Verfeinerung und Steigerung der Aussagekraft dieser Teste gearbeitet. So können etwa krebsauslösende oder erbschädigende Stoffe im Körper – bevorzugt in der Leber – durch Abbau unwirksam gemacht werden oder durch Stoffwechselprozesse erst neu entstehen. Durch Zusatz von stoffwechselaktiven Leberzell-Teilen kann dieser „Verdauungsvorgang“ auch im Ames-Test nachvollzogen werden. Das Erbmateriale von Bakterien ist als einfacher Faden oder Ring ausgebildet und nicht von einer Kernmembran umgeben, wie es das Erbmateriale (Chromosomen) einer Zelle – vom Einzeller bis zum Menschen – typischerweise ist. Krebsauslösende Stoffe mit Einfluß auf die Kernmembran würden im Ames-Test unentdeckt bleiben, deshalb arbeiten viele Wissenschaftler direkt mit Säugetierzellen.

Diese Zellkulturen spielen eine große Rolle beim Nachweis einer anderen Art von Schädigung, nämlich nicht einer direkten Schädigung der Moleküle der Erbsubstanz, sondern einer Schädigung durch Einfluß auf selbstheilende Systeme in der Zelle. Keineswegs jede Zelle, deren Erbmateriale durch eine Substanz oder durch durchdringende Strahlung (z. B. Röntgenstrahlen oder radioaktive Quellen) geschädigt wurde, wird eine Krebszelle. Reparatursysteme und wachstumregulierende Stoffe in der Zelle können dies in großem Umfang verhindern. Krebsfördernde Stoffe (Tumor-Promotoren) greifen in diese Selbstkontrolle hemmend ein und ermöglichen so die Umwandlung einer Zelle mit geschädigtem Erbmateriale in eine Krebszelle (Zelltransformation). Auch dieser Teilschritt der Krebsentstehung läßt sich in Zellkulturen genau untersuchen. Das Problem solcher Untersuchungen und vor allem der Zellkulturtests zur Auffindung neuer krebshemmender Stoffe liegt in der Übertragbarkeit der Befunde auf den Menschen. Selbst bei operativ entfernten Tumoren von Menschen als Ausgangsmateriale für Zellkulturen finden sich bei Tumoren gleicher Art von unterschiedlichen Patienten extreme Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber krebshemmenden Stoffen. Darüber hinaus sind einige Stoffe an Tierzellen bestimmter Tumorarten unwirksam, an Menschen bei gleichen oder ähnlichen Krebsformen aber deutlich wirksam. Sind an einer

Krankheit viele verschiedene Zellen oder Organe beteiligt – wie etwa bei der häufigsten Todesursache, Herz-Kreislaferkrankungen –, dann ist die Aussagekraft von Befunden aus Zellkulturversuchen und deren Gültigkeit für den Menschen noch um vieles problematischer.

Welche Zellkulturen werden heute hauptsächlich eingesetzt?

1. Primärkulturen: Frischisolierte Zellen, die aus Organen getöteter Tiere gewonnen wurden und in einer Nährlösung (Kultur-Medium) gehalten werden. Sie sind meist sehr kurzlebig, verlieren ihre organspezifischen Eigenschaften, teilen sich manchmal kaum, und ihre Funktionen hängen in sehr großem Umfang von der speziellen Zusammensetzung des Kulturmediums ab. Primärkulturen aus embryonalem Gewebe haben geringere Anforderungen an das Kulturmedium und teilen sich rascher, die Zellfunktionen stehen aber auf einem primitiveren Niveau. Wird nicht nur eine Zellart eines Organs, sondern mehrere Zellen, oft im organtypischen Zellverbund, kultiviert, so spricht man von Gewebe- oder von Organkulturen. Neben der Änderung der organspezifischen Funktionen der Zellen können sich hierbei auch durch unterschiedliche Wachstums- bzw. Vermehrungsgeschwindigkeiten die Zusammensetzung der Zellarten rasch ändern.

2. Dauerzell-Linien: Die Zellen aus solchen Stämmen leben praktisch unbegrenzt in einem geeigneten Kulturmedium, verlieren aber ihre organspezifischen Funktionen sehr rasch und weitgehend. Noch kennt man die Stoffe nicht, die für eine Zusammensetzung einer Nährstofflösung erforderlich wären, die den Fortbestand der organspezifischen Funktionen erlaubt.

3. Tumor-Zell-Linien: Tumorzellen sind in der Zellkultur praktisch unsterblich, und es gibt z. B. Zell-Linien von längst verstorbenen Patienten. Tumor-Zell-Linien von speziellen Organen (z. B. der Leber), die als Dauerzellkulturen unbegrenzt eingesetzt werden können und ihre organspezifischen Funktionen (z. B. Leber-Stoffwechselaktivität bzw. Enzymausstattung) nicht verlieren, haben besondere Bedeutung erlangt. Es gibt auch gezielte Zellkulturgemische, etwa von Herzmuskelzellen mit Krebszellen, um die Einwanderungsgeschwindigkeit von Tumorgewebe in normales Gewebe zu untersuchen.

Die Entwicklung von Impfstoffen und die Testung der Qualität und Sicherheit, die früher unzählige Tierversuche erforderte, kann heute in großem Umfang an Zell- bzw. Gewebekulturen erfolgen; z. B. Tetanus-, Polio-, Gelbfieber- oder Tollwutimpfstoffe. Auch in der sich so rasch entwickelnden Immunbiologie gewinnt die Zellkultur zunehmend an Bedeutung, wovon einige Tests, wie z. B. die Untersuchung der Verträglichkeit von Spender- und Empfängergewebe mit Hilfe von weißen Blutkörperchen in der Zellkultur klinisch wichtig werden dürften. Aus Blut und später aus Kulturen menschlichen Gewebes und der

weißen Blutkörperchen gelang die Herstellung von Interferon, einem für jede Spezies anders aufgebauten Stoff, der bei Virusinfektionen die körpereigene Abwehr in Gang setzt und möglicherweise auch die körpereigenen Immunkräfte zur Bekämpfung von Krebszellen steuert.

Die Erkenntnis, daß die dem freien Auge erkennbaren krankhaften Veränderungen von Organen des menschlichen Körpers auf charakteristischen Veränderungen der jeweiligen Organzellen beruhen, führte zur Einsicht, daß die meisten Krankheitsprozesse auf zellulärer Ebene ablaufen und daß der Pathologe nur mit dem Einsatz eines Lichtmikroskops und der mikroskopischen Techniken der Gewebearbeitung den wahren Krankheitsprozeß bzw. die charakteristischen Folgen für die Zellstruktur erfassen kann. Der Siegeszug dieser Zellularpathologie ist längst Geschichte. Ungleich aufwendiger als der Nachweis von Strukturänderungen an fixierten (toten) Zellen, die dem menschlichen Körper entnommen wurden, ist die Messung von funktionellen Veränderungen an lebenden Zellen, die in dem letzten Jahrzehnt ganz wesentlich verfeinert wurden. Die Zellphysiologie (normale Zellfunktion), die Zellpharmakologie (Beeinflussung normaler oder gestörter Zellfunktionen durch Wirkstoffe) sowie die Zellpathophysiologie (Veränderung von Zellfunktionen bei Krankheit) werden durch diese methodischen Fortschritte einen sehr raschen Aufschwung nehmen, und dieser Aufschwung wird die Aussagekraft von an Zellkulturen erhobenen Befunden ganz wesentlich verbessern. Am Beispiel von Herzmuskelzellen soll gezeigt werden, daß heute Messungen auf zellulärer Ebene möglich sind, die wesentlich mehr Information bringen können als Versuche an Herzteilen *in vitro* oder am ganzen Herzen. Abb. 5 zeigt eine isolierte Herzmuskelzelle (Meerschweinchen) und verschiedene an einer einzelnen Zelle meßbare Zellfunktionen. Neben der unverfälschten Messung des elektrischen Erregungsablaufes der Zelle gelingt nur hier auch die genaue Messung des Ionenstroms durch die Zellmembran. Selbst das Öffnen und Schließen einzelner Tunnelproteine in der Zellmembran kann direkt gemessen werden, also ein rascher molekularer Vorgang direkt erfaßt werden (s. Abb. 5). Da auch Stoffe in die Zelle eingebracht werden können, die normalerweise nicht eintreten, ja sogar der ganze Zellinnenraum in seiner Zusammensetzung gezielt verändert werden kann, lassen sich sowohl intra- wie extrazelluläre Angriffspunkte von Stoffen untersuchen. Mit spektrophotometrischen Methoden und dem Einsatz von neuentwickelten chemischen Verbindungen, die molekulare Veränderungen sichtbar machen, lassen sich auch rasche Vorgänge in der Zelle wie etwa die Änderung der Aktivität vom Ca-Ionen während eines Herzzyklus bestimmen, auch die genaue Messung der Veränderung von kontraktilen Fibrillen während der Zellkontraktion (Sarkomerlänge) ist mit Lasereinsatz möglich. Es gibt ein sehr weites Spektrum von modernen biologischen, biochemischen und biophysikalischen Verfahren, die zunehmend Eingang in die Zellkultur finden und

den Stellenwert des Versuchsobjekts Zelle erhöht haben und weiter erhöhen werden. Mit diesen Fortschritten und den großen Erfolgen der Zellbiologie ist der Zellkultur eine große Zukunft in der medizinischen und der pharmakologischen Forschung vorherzusagen, wodurch in vielen Bereichen Tierversuche (und beträchtliche Kosten) eingespart werden können.

Kliniker wendet sich an Ratten

Von der klinischen Beobachtung zum Tierversuch

F. LEMBECK

In einem technischen Zeitalter stellt man sich die Entwicklung eines neuen Arzneimittels ähnlich wie den Bau eines neuen Schifftyps vor. Erst wird Bedarf, Form und Größe, Ausstattung und Preis des neuen Schifftyps festgelegt. Nach diesem „Brain storming“ werden die Konstruktionspläne hergestellt. Das Schiff wird auf Kiel gelegt. Nach seinem Stapellauf sieht man bereits, daß es schwimmt, und beginnt mit der Einrichtung. Kapitän mit Mannschaft gehen an Bord, und das Schiff läuft aus. Dem gegenüber ist die Konstruktion eines neuen Arzneimittels heute teurer als der Bau eines Luxusliners, die „Bauzeit“ wesentlich länger, und erst nach einigen großen „therapeutischen Fahrten“ weiß man, ob es wirklich therapietauglich und sicher ist.

Charakteristisch für Arzneimittel ist, daß nicht nur bei neuentwickelten, sondern auch bei bereits verwendeten Mitteln immer wieder neue Fragen aus klinischer Sicht auftauchen, die nur im Labor und damit oft auch nur durch weitere Tierversuche beantwortet werden können. Solche Fragen ergeben sich aus neuen Anwendungsformen, aufgrund von klinisch beobachteten Nebenwirkungen oder infolge geänderter Dosierung. Es findet also immer wieder eine wechselseitige, schrittweise Erforschung in Klinik und Labor statt, wie folgende Beispiele zeigen sollen.

Von Hippokrates zu Prostaglandinen

Aspirin (Acetylsalicylsäure) ist nicht nur eines der meist verwendeten, sondern auch eines der ältesten Arzneimittel. Schon zu Hippokrates' Zeiten verwendete man Zubereitungen aus Weidenrinde, die ein Glykosid enthält, aus welchem Salicylat abgespalten wird. Wahrscheinlich war es die fiebersenkende Wirkung bei Infekten, welche als erleichternd empfunden wurde, und die entzündungshemmende Wirkung bei allen möglichen Formen von Gelenkserkrankungen, bei denen diese Zubereitungen aus Weidenrinde ihre wohltuende Wirkung zuerst zeigten. Erst in der Mitte des vorigen Jahrhunderts wurde die Salicylsäure isoliert und synthetisiert. Ein großes Glück, denn zur Herstellung der

Extrakte wurde damals soviel Weidenrinde benötigt, daß das Gewerbe der Korbflechter in einen Engpaß an Rohmaterial geraten war. Das um die Jahrhundertwende synthetisierte Acetylderivat der Salicylsäure, nämlich Aspirin, ist besser verträglich als ihre Salze, wird aber nach der Resorption ebenfalls zu Salicylat. Hohe Dosen von Salicylat waren über Generationen die einzige Therapie des akuten rheumatischen Fiebers, mittlere Dosen dienten ganz allgemein der Fiebersenkung (im Unterschied zu heute hatte ein Großteil der Krankenhauspatienten damals Fieber!). Fallweise dienten kleinere Dosen dem heute vorwiegenden Zweck, nämlich der Unterdrückung von Kopfschmerzen. Aber erst, nachdem die Prostaglandine entdeckt worden waren (EULER 1932) und ihre komplizierte Struktur aufgeklärt worden war (BERGMANN u. SAMUELSSON 1986), konnte VANE (1971) den Wirkungsmechanismus der Salicylate erklären. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, daß die entzündungshemmende, die fiebersenkende und die schmerzstillende Wirkung des Aspirin auf dem gleichen Mechanismus beruhen, nämlich eine Hemmung der Prostaglandinsynthese. Mit dieser Erkenntnis eröffnete sich ein weiteres Anwendungsgebiet: Bestimmte Prostaglandine fördern die Aggregation von Blutplättchen, die erste Stufe der Blutgerinnung. Durch Hemmung der Prostaglandinsynthese mit Salicylat läßt sich die Blutgerinnung reduzieren, wodurch man eine langfristige gefahrlose Thromboseprophylaxe erreichen kann. Die Rückkehr eines alten Arzneimittels ins Laboratorium und zum Tierversuch brachte also nicht nur die Erklärung seiner therapeutischen Wirkungsweise, sondern eine zusätzliche therapeutisch wichtige Anwendung.

Nur eine Ballonsonde

Als Mutterkorn bezeichnet man ein von einem bestimmten Pilz befallenes Roggenkorn. Massiver Pilzbefall von Roggen führte im Mittelalter wiederholt zu Massenvergiftungen, deren Ursache man aber nicht erkannte. Es ist unbekannt, wie man die wehenverstärkende Wirkung von Mutterkornextrakten entdeckte. Vor wenigen Jahrzehnten gelang die Isolierung der im Mutterkorn enthaltenen Alkaloide. Eines dieser Alkaloide, nämlich Ergotamin, kontrahierte den Uterus, und man verwendete es daher als gereinigte Wirksubstanz in der Geburtshilfe. Aber die Geburtshelfer waren von seinem Vorteil nicht zu überzeugen. Schließlich verglich der englische Gynäkologe CHASSAR MOIR die Wirkung von Ergotamin mit dem bislang üblichen Gesamtextrakt. Er führte in den Uterus von Wöchnerinnen eine Ballonsonde ein, wie man sie damals tierexperimentell zur Messung der Darmkontraktion am Hund benützte und wie sie in den letzten Jahren in einer Miniaturausführung zur Aufdehnung sklerosierter Koronarien weiterentwickelt wurde. Siehe da, der Gesamtextrakt war wirksamer als das isolierte Alkaloid. Zurück ins Labor! Hier entdeckten Chemiker und Pharmakologen ein weiteres Alkaloid, Ergobasin, mit ausschließlicher und ausgeprägter

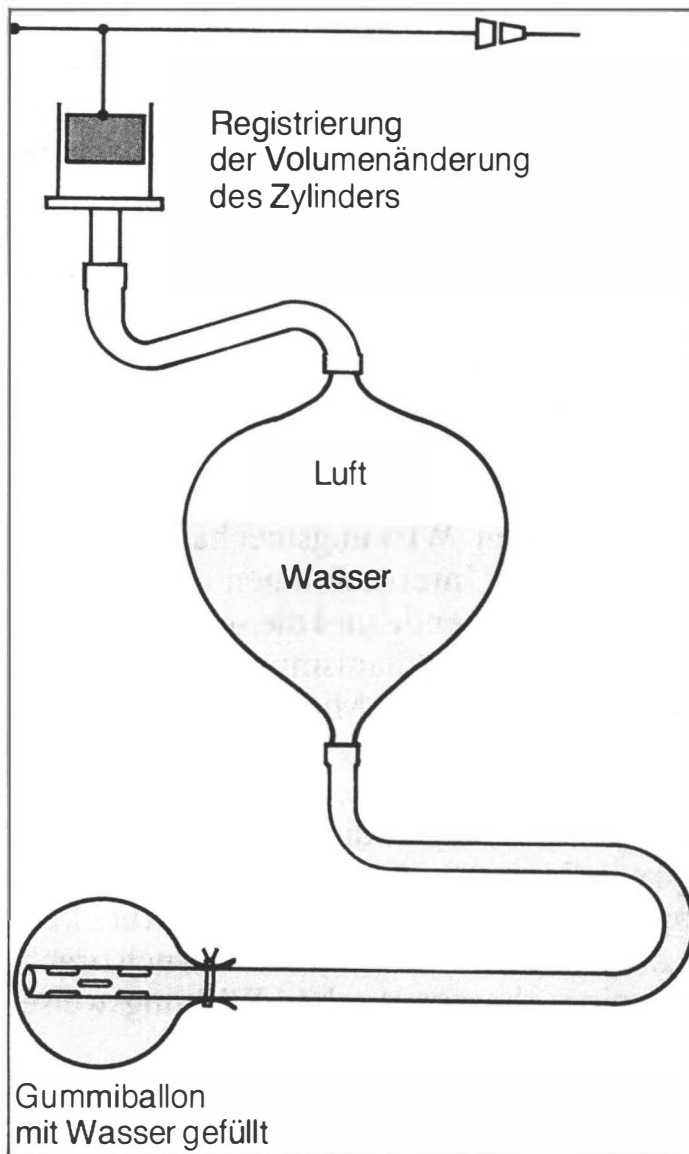


Abb. 6 *Tierexperimentelle Methode und ihre klinische Anwendung*: Die abgebildete Ballonsonde wurde im Tierversuch verwendet, um die Darmkontraktion zu messen. Über das Ende eines Glasrohres wurde ein kleiner Gummiballon gestülpt und mit Wasser gefüllt. Die Ballonsonde wurde in den Darm eingeführt. Bei Kontraktion des Darmes wird Wasser in das Vorratsgefäß verschoben, dadurch Luft in einen Zylinder verdrängt, dessen Kolben sich hebt, so daß der Zeiger letzten Endes die Kontraktion aufschreibt.

Dieses einfache Gerät führte der englische Gynäkologe *Chassar Moir* (1935) in den Uterus einer Wöchnerin ein, um seine Kontraktionen zu registrieren. Durch diesen Versuch gelang die Entdeckung der Uteruskontraktion durch Ergometrin; ein seither unübertroffen wirksames Medikament.

Spezielle, besonders kleine

Ballonsonden kann man heute sogar in Gefäße einführen. Dieses Beispiel steht für viele methodische Entwicklungen, die in Form ausgereifter Apparate heute der klinischen Diagnose und Therapie dienen. Heute kann die Uterusmotilität ohne Einführen einer Ballonsonde während des gesamten Verlaufes der Geburt gleichzeitig mit den Herztönen des Kindes registriert werden (aus *Chassar Moir*: Proc. Roy. Soc. Med. 28 [1935] 1660).

Wirkung auf den Uterus. Daraus wurde ein halbsynthetisches Derivat mit noch besserer Wirkung entwickelt, das heute allein verwendet wird und frei von möglichen toxischen Wirkungen anderer Mutterkornalkaloide ist (BERDE u. SCHILD 1978) (Abb. 6).

Ein Privatpatient

Ein holländischer Kaufmann besuchte 1912 den Wiener Internisten WENCKEBACH wegen häufig auftretender Episoden von unregelmäßigem Puls. WENCKEBACH stellte Arrhythmien des Vorhofes fest, konnte

ihm aber keine Therapie anbieten. Dies wüßte er selbst, antwortete der Holländer und kam am nächsten Tag mit normalem Herzrhythmus wieder. Er dürfte während eines Aufenthaltes in den Kolonien beobachtet haben, daß die Anfälle verschwanden, wenn er Chinin zur Malaria prophylaxe eingenommen hatte. Diese Beobachtung löste eine Welle von tierexperimentellen Untersuchungen über den Mechanismus von Arrhythmien aus, die man erst am Hund *in situ*, später am isolierten Vorhof des Kaninchenherzens, heute aber auch an Zellverbänden embryonaler Herzmuskel durchführt. Dieses sich ständig erweiternde tierexperimentelle Potential erlaubte einen genauen Einblick in die Pathophysiologie (s. S. 99). Was als Beobachtung an einem Patienten begann, führte über Etappen des tierexperimentellen Fortschrittes zu den Grundlagen, welche die Entwicklung moderner Antiarrhythmika ermöglichte.

Angina pectoris

Nitratverbindungen sind auch heute die Mittel der Wahl zur Behebung eines anginösen Herzanfalles. BRUNTON entdeckte diese Wirkung 1867. Er betreute als Stationsarzt einen Patienten mit sehr häufigen anginösen Anfällen. Wiederholt prüfte er den Puls des Patienten und stellte dabei fest, daß der Puls mit Beginn des schmerzhaften Anfalles „hart und klein“ wurde, als Zeichen für eine starke Verengung peripherer Arterien. Durch Erfahrungen von Chemikern wußte man damals bereits, daß Einatmen von Amylnitrit zu sofortiger Rötung des Gesichts und zu Blutdruckabfall führt, als Folge massiver Gefäßerweiterung. BRUNTON vermutete, daß eine plötzliche periphere Gefäßverengung zu einer außerordentlichen Belastung des Herzens führt, was den anginösen Anfall auslöst. Daher gab er bei dem nächsten anginösen Anfall Amylnitrit zum Einatmen – mit sofortigem Erfolg. Jahrzehntelange tierexperimentelle Untersuchungen über die Physiologie der Herzkontraktion boten eine andere Erklärung. Der schmerzhafte anginöse Anfall wird durch eine ungenügende Sauerstoffversorgung des Herzmuskels ausgelöst, welche durch eine Erkrankung der Koronarien bedingt ist. Die von BRUNTON richtig beobachtete Gefäßverengung ist nur eine Folge der Schmerzerregung durch den Anfall. Zunächst nahm man an, daß Nitrite die Koronarien ebenso erweitern, wie man es an Hautgefäßen schon wußte. Doch zeigte sich, daß die erkrankten Koronarien selbst durch Nitrate kaum mehr erweitert werden können. Erst durch weitere tierexperimentelle und klinische Untersuchungen erkannte man, daß Nitrate vorwiegend die Venen erweitern, wodurch die Herzarbeit verringert wird, was dem Herzmuskel erlaubt, sich wieder von seinem Sauerstoffmangel zu erholen. Man sieht, daß richtige klinische Beobachtung BRUNTONS mit einer falschen Annahme verbunden war. Nur über tierexperimentelle und anschließende klinische Kreislaufuntersuchungen konnten die komplizierten Kreislaufreflexe erklärt werden, die zum

anginösen Anfall führen. Nur dadurch konnten die modernen therapeutischen Möglichkeiten abgesteckt werden.

Die geheime Genetik

Um 1955 wurde ein synthetisches curare-ähnliches Muskelrelaxans, nämlich Suxamethonium, klinisch in Verwendung genommen. Gegenüber Curare hatte es den Vorteil kürzerer Wirkung, wodurch der Grad der Muskelrelaxation durch Wahl der Infusionsmenge gesteuert werden und die Gefahr einer Atemlähmung vermieden werden konnte. Damals kam ein Chirurg mit einer Packung Suxamethonium ins Institut und erzählte von einem dramatischen Zwischenfall. Er hatte bereits Erfahrung mit Suxamethonium, erlebte aber mit der ersten Ampulle aus der neuen Packung bei einem Patienten eine stundenlange Atemlähmung. Die Dosis in dieser Ampulle müsse zu groß sein, meinte er, und bat um sofortige Überprüfung. Wir überprüften die Wirkung an einer narkotisierten Katze, fanden aber die bekannte kurze Wirkung von Suxamethonium und nichts von einem Atemstillstand; die angegebene Dosierung stimmte. Vermutlich mißtraute er unserem tierexperimentellen Ergebnis!

Zwei Jahre später wurde entdeckt, daß es einzelne Personen gibt, denen das Enzym fehlt, durch welches Suxamethonium im Körper rasch abgebaut wird. Dies ist ein genetischer Defekt, der nicht stört und unbekannt bleibt – es sei denn, daß diese Person bei einem chirurgischen Eingriff Suxamethonium erhält. Da man aus Tierexperimenten den enzymatischen Abbau von Suxamethonium kannte, konnte man nicht nur die Ursache dieser seltenen Zwischenfälle erklären, sondern auch die Methode angeben, mit welcher dieser genetische Defekt binnen Minuten behoben werden kann, nämlich durch Zufuhr des fehlenden Enzyms.

Ein Hormon als Gift

Bestimmte Tumoren sind nicht wegen ihres raschen und intensiven Wachstums gefährlich, sondern weil sie ein bestimmtes Hormon in riesigen Mengen bilden, an das Blut abgeben und damit den Körper regelrecht vergiften. Vor Jahrzehnten kam ein Kliniker ins Institut und berichtete über ein 14jähriges Mädchen, bei welchem er einen Noradrenalin-produzierenden Tumor der Nebenniere vermutete, der die Ursache für die schwere Hypertonie mit gefährlichen Blutdruckanstiegen sein könnte. Wir verfügten über eine relativ empfindliche und spezifische Nachweismethode für diesen Stoff an der narkotisierten Katze und konnten tatsächlich in einer Blutprobe hohe Mengen an Noradrenalin feststellen, woraus sich die Indikation zur Operation ergab. Der Tumor wurde entfernt und von uns untersucht; er enthielt etwa die 50fache tödliche Menge von Noradrenalin. Durch seine Entfernung war das

Kind geheilt. 10 Jahre später konnten wir für den biologischen Nachweis von Noradrenalin die Ratte verwenden. Die Entwicklung ging weiter und führte schließlich zu einer sehr empfindlichen und spezifischen physikalischen Methode (s. S. 122). Schon bei Verdacht auf den einen oder anderen hormonbildenden Tumor ist heute die quantitative Bestimmung solcher Hormone in einer Blut- oder Harnprobe möglich und für die Diagnose zielführend. Aber ohne die vorangegangene Entwicklung mit Tierversuchen wäre man weder zur Entdeckung dieser Hormone noch zu den modernen klinischen Nachweismethoden gekommen.

Psychische Entspannung

Ein letztes Beispiel soll zeigen, auf welchen Umwegen ein klinischer Wunsch zu einer ungewöhnlichen Entdeckung führen kann. Penicillin ist eine sehr empfindliche Substanz, die in wässriger Lösung nicht haltbar ist. Anfänglich mußte man das Natriumsalz von Penicillin G steril und trocken in eine Ampulle füllen, erst kurz vor der Injektion durfte Penicillin in Wasser gelöst werden. Das hatte den Wunsch nach einer „spritzfertigen“ Penicillinlösung zur Folge. BERGER fand ein geeignetes Lösungsmittel, in dem Penicillin haltbar war. Aber die pharmakologischen und toxikologischen Wirkungen dieses Lösungsmittels waren unbekannt. Bei der orientierenden Injektion des Lösungsmittels an Ratten erlebte BERGER eine Überraschung. Die Tiere zeigten eine so starke Muskeler schlaffung, daß sie sich kaum mehr bewegen konnten, aber die Atmung blieb voll erhalten. Als Lösungsmittel für Penicillin war die Substanz somit nicht verwendbar, aber die ungewöhnliche Muskeler schlaffung war sehr interessant. Tierversuche zeigten, daß diese Substanz motorische Reflexe hemmt. Chemische Analoga zeigten eine noch stärkere Wirkung ohne toxische Nebenwirkungen in hohen Dosen (s. „Screening“, S. 31). Das wirksamste Mittel der Serie konnte man klinisch zur Behandlung von Muskelspasmen anwenden und fand damit die nächste Überraschung. Nicht nur der Muskel, sondern auch die Psyche entspannte: „Ein Mittel gegen Angst“, der erste moderne Tranquillizer war gefunden. War es nicht geradezu verpflichtend, einer solchen unerwarteten Beobachtung bei Versuchstieren sofort nachzugehen?

Literatur

Berde, B., H. O. Schild: Ergot Alkaloids and Related Compounds. Handbook of Experimental Pharmacology, vol. 49. Springer, Berlin 1978

Vane, J. R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature 64 (1971) 495–502

Sinnlose Wiederholungen?

Informatisierung und Tierversuche

W. H. HOPFF

Das Nomenklaturproblem

Es liegt in der Eigenart des Menschen, trotz oder gerade wegen der Bevölkerungsdichte, einen gewissen Individualismus anzustreben. So ist es verständlich, daß in den verschiedenen Populationen Meinungsverschiedenheiten herrschen. Dies betrifft in erster Linie Religion und Politik, wenn man eine Bevölkerungsgruppe betrachtet; aber auch in den „Zellen“ des Staates, in den Familien herrschen oft Meinungsverschiedenheiten. Leider wird nur in den wenigsten Fällen versucht, solche Meinungsverschiedenheiten mit der höchsten Errungenschaft des „Tieres“ Mensch, nämlich dem Verstand zu lösen. Wir dürfen dabei nicht vergessen, daß gerade „tierische“ Emotion unser Handeln steuert, wobei der Verstand weitgehend abgeschaltet wird. Wir müssen uns aber mit der Tatsache abfinden, daß die Unterschiede zwischen „gebildeten“ und „ungebildeten“ Menschen, aber auch zwischen „gebildeten Fachexperten“ mittlerweile recht groß geworden sind. Die Wissenschaften selbst bewegen sich heute auf einem Turmbau zu Babel. Dabei ist es auch dem Kenner einer „Wissenschaft“ nicht mehr möglich, die Grundlagen technischer Früchte zu verstehen, die auf seiner Wissenschaft aufbauen. Was versteht schon der Durchschnittschemiker von der Thermodynamik eines Mondraketenmotors? Oder was versteht der Physiker, der z. B. Fernrohre baut, mit denen man weit in den Weltraum hinausschauen kann, von den technischen Grundlagen eines Kernreaktors? Wieviel größer ist aber der Unterschied erst zwischen „dem Mann auf der Straße“ und einem beliebigen Spezialisten? Hier sind es allerdings nicht nur Nomenklaturprobleme, welche zu Meinungsverschiedenheiten führen können, sondern echte Bildungsprobleme.

Zur Nomenklatur: Im folgenden werden „Tierschützer“ im Sinne von „Gegnern der Tierversuche“ immer in Anführungszeichen aufgeführt, denn gerade aus den Reihen der Tierexperimentatoren kommen ebenfalls eine Reihe von Tierschützern, die sich um das Wohl der Tiere verdient gemacht haben. Jene „Tierschützer“, die Tierversuche ablehnen, erheben sich rein egoistisch auf ein „ethisches“ Podest, indem sie diejenigen Forscher, die Tierversuche durchführen, in die Rolle der Tiergegner drängen. Diese werden diffamiert; es wird ihnen gerne unterschoben, ihr Handeln sei auf Bosheit und Sadismus begründet. Sie werden als verabscheuungswürdig dargestellt, um so die eigene „edle Gesinnung“ in das rechte Licht zu rücken.

Dies entspricht keineswegs den Tatsachen, denn die, die selbst Tierversuche durchführen, fühlen sich nicht nur dem Menschen gegenüber, sondern auch den Tieren gegenüber verpflichtet (s. auch S. 214–225). Dabei darf man keineswegs die Relation aus den Augen lassen: Verglichen mit dem therapeutischen Nutzen, der Tausenden von Individuen, *Mensch und Tier*, zugute kommt, ist die Anzahl der Versuchstiere, die zur Erforschung von Krankheiten, für die Grundlagenforschung und nicht zuletzt für die Erprobung eines Arzneimittels geopfert werden müssen, verschwindend klein. Vergleicht man aber gar die Menge tierischer Proteine, die von Schlachttieren gewonnen wird und der Ernährung der Menschheit dient, mit der Menge der Proteine von Versuchstieren, so ist die Relation noch wesentlich deutlicher. Der Nutzen aber, der durch Erkenntnis aus den Tierversuchen gewonnen wird, ist für die Menschheit bedeutend größer.

Informationsflut kontra geistigen Rückstand

Wie ist es möglich, daß sich in unserer Zeit der Medien, bei einer derartigen Informationsflut, dieser Unterschied zwischen dem „Ungebildeten“ und dem „Gebildeten“ ständig vergrößert? Die Antwort auf diese Frage kann sich jeder selbst geben, der sich darum bemüht. Es handelt sich ganz einfach um die induzierte, zweite Frage: Wer gibt die Information weiter? Bei der Beantwortung dieser zweiten Frage ist es auch einem sehr toleranten Kritiker nicht möglich, sich nur auf sachliche Argumente zu beschränken, da sich die Gegebenheiten zu weit von jeder „Sachlichkeit“ entfernt haben. Als Beispiel möge die „Tierschutz“-Initiative eines Herrn FRANZ WEBER in der Schweiz dienen.* Zur Ablehnung brauchte es allerdings dazu die Stimmen einer kritischen Wählerschaft. Wenn man dazu bedenkt, daß bei einer solch knappen Wahlbeteiligung, bei der praktisch alle Anhänger der Initiative zur Urne gingen, kaum eine Initiative eine so verheerende Niederlage erlitt, so muß man doch an ein „gesundes Volksempfinden“ glauben. Den Schaden, den Herr WEBER seinen Freunden vom „Tierschutz“ dabei zugefügt hat, kann man wohl kaum ermessen. Herr WEBER hatte weder eine Ausbildung im Tierschutz, noch kannte er die einfachsten biologischen Zusammenhänge, noch konnte er die Situation der Forschung an den Universitäten oder gar die Notwendigkeit der Tierversuche für eine verantwortungsvolle Pharmaindustrie begreifen. Durch die Medienunterstützung des Herrn WEBER hat dieser in gewissen Kreisen eine Legalität erlangt, die mit seiner Glaubwürdigkeit und Kompetenz keineswegs vereinbart werden kann. Neben diesem klassischen Beispiel

* Die „Volksinitiative für die Abschaffung der Vivisektion“ des Herrn FRANZ WEBER aus Montreux wurde am 1. Dezember 1985 mit einer Mehrheit von 80% von den Schweizer Bürgern abgelehnt. Die Annahme der Volksinitiative hätte eine sofortige Einstellung von Tierversuchen aller Art bewirkt.

kann sich aber jeder Fernsehzuschauer davon überzeugen, wie täglich in sogenannten Diskussionsrunden Personen sich über Themen unterhalten, die weder der Moderator noch irgendein Teilnehmer dieser Runde versteht. Folgerungen aus solchen Diskussionen werden dann vom uninformierten Zuschauer übernommen. Dabei ist es interessant zu bemerken, daß Filmschauspieler bei dem Publikum den höchsten Rang an Beliebtheit und leider auch an Kompetenz einnehmen. Eine praktisch gleichbedeutende Kompetenz wird auch dem Journalisten zugebilligt. Kann es deshalb erstaunen, daß selbst der „Gebildete“ bisweilen das für „bare Münze“ nimmt, was in der Zeitung steht? Wenn nun wirklich Fehler passieren und es offen zutage tritt, daß ein unkompetentes Medium eine falsche Information verbreitet hat, worauf sich dann ein Fachmann zu Worte meldet, um diesen Fehler zu korrigieren, dann wird seine Richtigstellung in vielen Fällen unterdrückt. Davon kann jeder Wissenschaftler ein Lied singen, der mit den Medien zu tun hatte. Untersucht man den Grund vieler Meinungsverschiedenheiten, so findet man recht schnell Kommunikationsprobleme, welche nur auf nomenklatorischer Basis beruhen. Daneben spielt aber auch der Mangel an Information eine bedeutende Rolle.

Die große Problematik der Informatisation ist: Wie soll Information wahrheitsgetreu weitergegeben werden? Wer ist verantwortlich? Besitzen die Träger der Medien, die medienschaffenden Journalisten, überhaupt das Wissen und die ganze Information, die nötig ist, um ein Sachgebiet kritisch zu beurteilen?

Mangelnde Information

Ein paar Beispiele mögen erläutern, daß mangelnde Information zu Fehlschlüssen führt, ja daß oft Behauptungen aufgestellt werden, die bei näherer Betrachtung unhaltbar sind.

So wird von den „Tierschützern“ der christliche Glaube und ganz allgemein die „Christlichkeit“ in den Vordergrund gestellt: Die christliche Einstellung verbiete jeglichen Tierversuch! Dabei wird nicht bedacht, daß sich christlich-ethische Institutionen recht intensiv mit der Problematik der Tierversuche auseinandergesetzt haben. Ein markantes Beispiel ist die Stellungnahme des Schweizerischen Evangelischen Kirchenbundes in den „Thesen zum Verhältnis von Mensch und Tier“ des Institutes für Sozialethik (ISE) des Evangelischen Kirchenbundes der Schweiz. Mit Blick auf die Abstimmung der „Weber-Initiative“ zur Abschaffung der Tierversuche sah sich der Evangelische Kirchenbund veranlaßt, folgende Thesen zu publizieren:

1. Tierversuche müssen begründet werden und sind prinzipiell nur dann zulässig, wenn der Beeinträchtigung des Tieres ein höherer Wert gegenübersteht (Rechtfertigungskriterium).
2. Zudem muß nachgewiesen werden, daß der entsprechende Tierversuch

- such zur Erreichung dieses Ziels effektiv unerlässlich ist (Nutzeingrenzungskriterium).
3. Grundsätzlich ist eine stetige Reduktion der Tierversuche zu realisieren (Minimierungskriterium).
 4. Die Einhaltung dieser Kriterien bedarf einer strikten und wirksamen Kontrolle (Kontrollkriterium).

Das Institut für Sozialethik (ISE) des Schweizerischen Evangelischen Kirchenbundes kommentiert dazu folgendermaßen:

Das ethische Grundverständnis des ISE ist ein dialektisches (gegensätzliches). Einerseits hat der Mensch als Krone der Schöpfung und als Herrscher über die Natur Verfügungsgewalt über das Tier und kann es zu seinem Nutzen gebrauchen. Andererseits hat das Tier einen Eigenwert, den der Mensch respektieren muß. Mensch und Tier sind Mitgeschöpfe. Nutzung und Achtung des Tieres stehen in einer unaufgebaren Spannung zueinander.

Als Handlungsorientierung zur tiergerechten Indienstnahme hält das ISE fest: Weder ist das Tier bloßes Mittel der menschlichen Selbstentfaltung, noch kann es einen uneingeschränkten Schutz beanspruchen. Das ISE plädiert für eine tiergerechte Indienstnahme, die die Spannungen zwischen der Achtung vor dem Tier und der Nutzung durch den Menschen ernst nimmt.

Von diesen Grundsätzen her gelangt das ISE zu einer Ablehnung der Initiative, da sie den Tierschutzgedanken verabsolutiere.

Wie verhalten sich diejenigen Forscher dazu, die selbst Tierversuche durchführen?

Am Anfang wurde schon darauf hingewiesen, daß diejenigen Forscher, welche selbst Tierversuche durchführen, von den „Tierschützern“ gerne in eine Position der „Tiergegner“ gedrängt würden. Wie steht es aber mit den Tierschützern, die selbst Tierversuche durchführen? Diese haben ihr Handeln schon immer auf die Thesen des ISE abgestimmt.

Allerdings möchte der Arzt, der Tierversuche durchführt, noch ein weiteres Kriterium zufügen: Der Mensch sollte, trotz aller Fortschritte, in Demut erkennen, daß noch sehr viele Probleme der Heilkunde ungelöst sind und daß eine Verpflichtung gegenüber *Mensch und Tier* besteht, weiterhin eine sinnvolle Forschung zu betreiben (Verpflichtungskriterium). Diese Verpflichtung erstreckt sich aber nicht nur auf den forschenden Arzt, sondern besonders auf die verantwortlichen Persönlichkeiten in der forschenden Pharmaindustrie der sogenannten „Industrieländer“, welche über einen entsprechenden Hintergrund sowohl an angesammelter Erfahrung als auch über die entsprechenden Forscherpersönlichkeiten, die Einrichtungen und nicht zuletzt auch über die finanziellen Mittel verfügt. Damit ist sie aber auch verpflichtet, Forschung für diejenigen Entwicklungsländer zu treiben, die sich eine

solche Forschung nicht leisten können, deren Bevölkerung aber unter den zahlreichen, wenig erforschten Krankheiten schwer zu leiden hat. Viele Mitbürger kennen die Krankheiten, über die in den verschiedenen Forschungslaboratorien gearbeitet wird, nicht einmal dem Namen nach. Wer denkt schon in unseren Breiten noch an Lepra (Aussatz)? Wieviele der ärmsten Menschen, die am Aussatz leiden, müssen in Entwicklungsländern aber unter schrecklichen Bedingungen daran zugrunde gehen? Neben der Lepra sind es aber noch Malaria, Schlafkrankheit, Leishmaniose, Ankylostomiasis, Bilharziose und viele andere Infektionskrankheiten mehr, die erforscht werden müssen, um die entsprechenden Heilmittel zu entwickeln. Dazu sind Tierversuche absolut notwendig. Es braucht dabei nicht besonders betont zu werden, daß gerade auch höherentwickelte Tiere sowohl domestiziert als auch wildlebend von den erwähnten Krankheiten betroffen sind. Die von der Pharmaindustrie entwickelten Heilmittel werden dabei nicht nur für die domestizierten Tiere verwendet, sondern lassen sich auch bei freilebenden Tieren anwenden, um diese zu heilen und sogar vor dem Aussterben zu bewahren.

Diese Verpflichtung hat aber noch eine weitere, nicht minder wichtige Bedeutung, welche die Psychologie im allgemeinen und ganz besonders diejenige der Jugend betrifft. In gewissen dekadenten Kreisen herrscht die sogenannte „No-future“-Philosophie. Eine Jugend aber, die an eine Zukunft glaubt, muß am Fortschritt orientiert sein, d. h. muß forschen; schließlich haben unsere Ahnen auch nicht ihre Hände in den Schoß gelegt.

Als weiteres Beispiel kann das Streben der Industrie und ganz besonders der Pharmaindustrie angeführt werden.

Die Pharmaindustrie wird von den „Tierschützern“ pauschal als rein gewinnsüchtig hingestellt. Es wird ihr unterschoben, daß große Mengen von Versuchstieren zu rein gewinnbringenden Zwecken dahingeschlachtet würden. Wer allerdings die Grundeinstellung der Privatindustrie kennt und weiß, daß nur ein rational geführter Betrieb Gewinn abwerfen kann, der kommt zu einer anderen Einstellung: Wozu sollte man die recht aufwendigen und teuren Tierversuche durchführen, wenn einfache „*In-vitro*“-Versuche zu dem gleichen Ziel führen könnten? Daß aber auch die Werktätigen in der Industrie in erster Linie Menschen sind und in ihrem menschlichen Streben weiterkommen wollen, wird nicht zur Kenntnis genommen.

Das Lebenswerk von Arthur Stoll

Seit WILLIAM WITHERING ist bekannt, daß im Fingerhut Stoffe enthalten sind, die sich segensreich auf die Behandlung der Herzbeschwerden älterer Menschen auswirken. Bereits WITHERING wußte aber, daß bei der Therapie mit Pflanzen oder deren Inhaltsstoffen nur eines sicher ist,

nämlich der unsichere Wirkstoffgehalt! Was mußte man also tun, um den Wirkstoffgehalt zu bestimmen? Sollte man den Wirkstoffgehalt direkt am Patienten, der ohnehin schon durch seinen Herzschaden in seinen Lebensfunktionen wesentlich gestört war, ausprobieren? Nein, hier kamen nur Tierversuche in Frage. Da die Tiere im allgemeinen aber herzgesund sind, stellte sich die Frage, wie man die herzwirksamen Stoffe prüfen sollte. Man prüfte auf die Toxizität, und zwar wurde der Rohextrakt der Fingerhutpflanze auf Herzstillstand testiert. Als brauchbarstes Tier erwies sich das Meerschweinchen. Man hatte damit einen Anhaltspunkt für die Therapie. So konnten schwere Vergiftungen des Patienten und die ebenfalls gefährliche Unterdosierung vermieden werden. Auf der anderen Seite kostete die Testung der Pflanzenextrakte Tausenden von Meerschweinchen das Leben. Die Einstellung auf eine optimale, individuelle Dosis mußte jedoch am Patienten durchgeführt werden. Jede neue Charge des Fingerhutextraktes stellte den behandelnden Arzt vor neue Probleme. Das Herantasten an die optimale Dosis war aber auch für den Patienten ein vitales Problem und oft mit einer Schädigung seiner Gesundheit verbunden.

ARTHUR STOLL beschäftigte sich Zeit seines Lebens mit der Aufklärung komplizierter chemischer Strukturen. Auf einem Höhepunkt seiner Forscherlaufbahn gelang ihm nicht nur die Reinigung der aktiven Wirkstoffe, sondern auch deren chemische Strukturaufklärung und Wirkungsbestimmung. Seither ist die pharmazeutische Industrie, in diesem Falle die Firma Sandoz, Basel, in der Lage, dem Arzt reine, chemisch genau definierte Wirkstoffe von gleichbleibender, hoher Qualität zur Verfügung zu stellen. Hat der Arzt einmal die beste Dosis für seinen Patienten festgestellt, kann er sich darauf verlassen, stets das gleiche Präparat wieder verwenden zu können. Damit kann nicht nur eine verlässliche Therapie durchgeführt werden, sondern die vielen, jetzt unnötigen Tierversuche für die Testung wurden überflüssig.

Der Vorwurf der doppelt ausgeführten Tierversuche

Aus „Tierschutzkreisen“ wird den Tierexperimentatoren immer wieder der Vorwurf gemacht, daß sogenannte „unnötige“ Tierversuche durchgeführt würden. Man könne sich z. B. vorstellen, daß ein Team in Kanada die gleichen Tierversuche durchführen würde wie z. B. ein Team in Indien.

Dagegen gibt es einen stichhaltigen Einwand: „Tierschützer“, die dies behaupten, sind zu wenig informiert. Dies betrifft weniger eine bestimmte Menge von Information, denn ein „Tierschützer“, der mit seiner ganzen Persönlichkeit Tierversuche rundheraus ablehnt, wird sich sicherlich ausführlich informiert haben. Nur kommt diese Information meist aus „Tierschutzkreisen“ und ist deshalb einseitig. Man darf aber sagen, daß viele Tierexperimentatoren die Literatur der „Tier-

schützer“ recht gut kennen. Es ist Tatsache, daß die Tierexperimentatoren von den „Tierschützern“ in eine reine Verteidigungsposition gedrängt wurden. Aus diesem Grunde ist es zwingend notwendig, daß sich die Tierexperimentatoren genau über die Argumente der „Tierschützer“ informiert haben. Dagegen sind „Tierschützer“ meist Personen mit einem guten Herzen, die von ihrer „Sendung“ überzeugt sind, aber wenig sachliche Information besitzen oder gar nicht daran interessiert sind, sich zu informieren. Dies könnte nämlich eine Annäherung der verschiedenen Weltanschauungen bewirken, was von gewissen „Tierschützern“ gar nicht gewünscht wird. Ist nicht die Ablehnung von fünf verschiedenen Tierschutzinitiativen in der Schweiz, beginnend vom letzten Jahrhundert, das beste Zeugnis dafür, daß der Durchschnittsbürger besser von beiden Seiten informiert war als die „Tierschützer“? Es handelt sich dabei um die Volksabstimmungen in den Kantonen Zürich (1895), Bern (1903), Zürich (1924), Basel (1939) und die Eidgenössische Abstimmung (1985). Nur wer die Geschichte der Medizin kennt, kann sich ausmalen, wie es heute um uns stünde, wenn eine der früheren Initiativen angenommen worden wäre.

Heute stehen uns zur Informationsübermittlung verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Neben den eher konventionellen Medien wie Zeitung, auch Schrifttum, wie Bücher und illustrierte Journale sowie Radio, hat sich das Spektrum der „Medien“ wesentlich verbreitert.

Der Behauptung, daß sich die Wissenschaftler zu wenig um eine Verbreitung von neuen Ergebnissen bemühen würden, kann entschieden entgegengetreten werden, wie folgende Beispiele zeigen:

1. Informatisation.

Die heutigen Möglichkeiten, Informationen zu verarbeiten und zu verbreiten, sind beinahe unbegrenzt. Dazu hat die Mikroelektronik und die Computerwissenschaft entscheidend beigetragen.

– Konventionelle Informatisation

Seit der Mensch schreiben kann, wird Information durch das Schrifttum verbreitet. Einen ersten Aufschwung erlebte die Schriftkunst durch die Erfindung des Buchdrucks. Vergleicht man allerdings die Zeit, die man früher brauchte, um das Buchwissen zu verbreiten, mit der heute benötigten Zeit, so wurde eine wesentliche Beschleunigung erreicht. Es gibt dabei fließende Übergänge des hergebrachten Buchdrucks zur elektronischen Textverarbeitung. Als Beispiel mögen die Current Contents des ISI (Institute of Scientific Information) in Philadelphia Pa. USA dienen. Damit steht den Forschern praktisch die ganze Weltliteratur zur Verfügung. In einer sinnvollen Dokumentation werden bereits wenige Wochen nach dem erstmaligen Erscheinen Titel der Artikel und Adressen der jeweiligen Forscher aufgelistet. Findet man aber in keiner der zahlreichen Universitätsbibliotheken die gewünschte Zeitschrift, kann

man den Autor direkt anschreiben und erhält somit einen Sonderdruck der gewünschten Arbeit.

Neben dieser aktuellen Information stehen den Wissenschaftlern aber noch andere, zahlreiche Publikationen zur Verfügung. In jedem modernen Institut findet man die fachbezogenen Journale. Keine dieser wissenschaftlichen Zeitschriften wird eine Arbeit zum Druck annehmen, die lediglich eine Wiederholung schon ausgeführter Versuche ohne neue Erkenntnisse darstellt. Darüber hinaus stehen den Industrieforschern die spezifischen Fortschrittsberichte und den Wissenschaftlern an der Universität die entsprechenden Bulletins zur Verfügung.

Diese sind aber nicht erst unter dem Druck der Tierschützer entstanden, sondern bestehen schon seit langer Zeit. Als Beispiel möge eines der jüngsten Informationsbulletins gelten. Die neurobiologisch interessierten Forscher der Universität geben seit 16 Jahren mit der „Neurobiologie Zürich“ ein Informationsbulletin heraus. In der Einleitung schreibt Prof. W. LICHTENSTEIGER:

„Das diesjährige Bulletin geht am Tag nach der Abstimmung über die Volksinitiative „für die Abschaffung der Vivisektion“ von FRANZ WEBER in Druck. Die klare Ablehnung dieser Initiative durch Volk und Stände ist für die Neurobiologie von größter Wichtigkeit. Im Vorfeld der Abstimmung war oft vom Mangel an gegenseitiger Information zwischen Wissenschaftlern die Rede. Das Zürcher Neurobiologie-Bulletin erscheint seit 1972. Seine Existenz zeigt, daß den direkt Betroffenen die Bedeutung des gegenseitigen Informationsaustausches schon zu einer Zeit bewußt war, als dieser noch nicht ein allgemeines Gesprächsthema bildete. Ein anderes Problem bildet die Information des Nichtfachmannes. Für ihn ist das Bulletin in seiner notwendigerweise knappen Form leider schwierig zu lesen. Gerade die Diskussion über Tierversuche hat aber erneut gezeigt, wie wichtig eine kontinuierliche, sachliche Information der Öffentlichkeit über die Bedeutung der biologisch medizinischen Grundlagenforschung ist. Auf diesem Gebiet sind in Zukunft sicher weitere Anstrengungen notwendig.“

Ohne eine intensive Kommunikation, die heute an allen Universitäten und Forschungszentren praktiziert wird, ist eine moderne Forschung gar nicht mehr möglich. Daß diese schnelle Kommunikation praktisch alle Doppelversuche ausschließt, braucht nicht besonders betont zu werden.

– Elektronische Medien.

Von den elektronischen Methoden darf wohl das Telefon an erster Stelle genannt werden. Es wird nicht nur zur mündlichen Kommunikation verwendet, sondern erlaubt einen Anschluß an alle Datenbanken der Welt. Die Datenbanken selbst sind untereinander vernetzt. Damit

stehen praktisch alle Daten, die gewünscht werden, auf Abruf bereit. Die Datenbanken stehen aber nicht nur für den Abruf von Literatur zur Verfügung, sondern können auch für komplizierte Berechnungen und Strukturforschung herangezogen werden. Als klassisches Beispiel möge die Koppelung dreier bedeutender Rechenzentren der USA dienen. Prof. EDGAR MEYER von der Texas A- and M-University berechnete und konstruierte komplizierte Enzym- und Rezeptormodelle, die heute als Grundlage für eine versuchstierfreie Forschung dienen können. Zwar können mit diesen Methoden Versuchstiere eingespart werden, doch müssen die erhaltenen Daten schließlich doch am lebenden Organismus geprüft werden.

– Computersimulationen.

In der Ausbildung hat sich der Computer bereits einen sicheren Platz erworben. Unter Zugrundelegung experimenteller Daten lassen sich zu Unterrichtszwecken Computersimulationen zu Hilfe nehmen. Sicher können diese bis zu einem gewissen Grade einige Tierversuche ersetzen, doch muß man sich auch hier einer realistischen Grenze bewußt sein (S. 123). Dabei kann sich eine Zusammenarbeit zwischen „Tierschützern“ und Tierexperimentatoren als sehr segensreich erweisen. Wäre dem Tier nicht mehr gedient, würden sich „Tierschützer“ und Tierexperimentatoren vermehrt an einen Tisch setzen, um dem Wohl des Tieres gerecht zu werden? Eine solche Zusammenarbeit wirkte sich in der „HILDEGARD-DOERENKAMP- und GERHARD-ZBINDEN-Stiftung für realistischen Tierschutz“ aus. Frau DOERENKAMP als echte Tierschützerin und Prof. ZBINDEN, der Leiter des Institutes für Toxikologie der Universität Zürich, gaben den Anstoß für eine weltweite Zusammenarbeit. Von Rußland über Zentraleuropa bis von den Antipoden (Neuseeland) kamen Einsendungen mit wertvollen Programmen zum Einsparen von Tierversuchen. Die eingesandten Arbeiten wurden nach folgenden Kriterien bewertet:

- Anwendbarkeit im Unterricht,
- Tiereinsparung,
- Originalität und
- wissenschaftliches Niveau.

Es ging nicht nur darum, die beste Arbeit zu prämiieren, um so weiteren Forschern den Anreiz zu geben, in diesem Sinne weiterzuarbeiten, sondern um die weltweite Publikation auch derjenigen Arbeiten, die nicht in erster Linie ausgezeichnet werden konnten. Mit den zur Verfügung gestellten Methoden wie z. B. Diaschau, Videofilm, konventionellem Film und nicht zuletzt durch den Gebrauch von Computern lassen sich für den Grundunterricht in vielen medizinischen Disziplinen sehr wirksam Tierversuche einsparen. Mit dem Computer lassen sich ferner praktisch alle Medien zur Informationsvermittlung ausschöpfen: Television, Video, elektronische Bildplatten, Tonbänder sowie automatisch

gesteuerte Film- und Diaprojektionen. Das Niveau der eingesandten Arbeiten war erstaunlich hoch, und zwar nicht nur auf der Seite der Wissenschaft, sondern auch auf Seiten der Pädagogik und Programmiertechnik.

2. Die Diversifikation.

Die Forschung hat sich heute derart diversifiziert, daß es schon aus statistischen Gründen wenig wahrscheinlich ist, daß an zwei Orten auf dieser Welt haargenau auf dem gleichen Gebiet gearbeitet wird.

3. Weltkongresse und Workshops.

Die Forscher, die auf dem gleichen Gebiet arbeiten, kennen sich. Weltweit werden heute nicht nur Kontakte auf Weltkongressen geknüpft. Gerade sogenannte „workshops“, das sind kleine Arbeitsgruppen, die sich mit einem bestimmten Themenkreis befassen, erlauben einen persönlich guten Kontakt, und bei der weltweiten Finanzkrise wurden schon oft durch Aufgabenteilung nicht nur Finanzen, sondern auch Tiere eingespart.

Wie sieht es auf der anderen Seite aus?

Auf der anderen Seite muß man nur die Kommentare der „Tierschützer“ lesen, um zu realisieren, daß es sich hier eher um zu wenig Information handelt. Die Kommentare bauen immer auf Emotionen auf. Diese gipfeln immer in persönlichen Angriffen auf Forscherpersönlichkeiten. Die Forscher werden dann als Sadisten hingestellt, welche die Tiere zu ihrer „Freude“ quälen. Forschungsziele werden dabei nie erwähnt.

Hat die Informatisation auch Nachteile?

Diese Frage muß entschieden bejaht werden. Gerade hier zeigt sich, daß durch übelsten „Journalismus“ versucht wird, die Sensationslust der Bürger anzukurbeln. Wie wäre es sonst möglich, daß sich ein „Neomystizismus“ mit Windeseile um den ganzen Erdball verbreitet? Gerade auf dem Gebiete der Medizin, wo allein die Naturwissenschaften zu einem Durchbruch verholfen haben, werden von unwissenden „Fachleuten“, die zwar irgendwann einmal ein medizinisches Staatsexamen passiert haben, Thesen aufgestellt, die jeder Realität entbehren. Mit bestaunenswerter Leichtigkeit werden Naturgesetze über Bord geworfen, in Frage gestellt und jahrhundertealte Vorstellungen hervorgekramt, über deren Untauglichkeit sich eigentlich schon jeder mittelmäßig begabte Mittelschüler im klaren sein sollte. Als handfeste Beispiele möge das Wiederauftreten der Homöopathie, Christian Science, Irisdiagnose und dergleichen paramedizinische „Wissenschaften“ mehr dienen. Werden diese „Wissenschaften“ nicht nur in der Presse, sondern gar im Fernsehen verbreitet, wird ihnen damit zu einer recht problematischen Popularität verholfen und ein hoher Anspruch auf

Legalität zuerkannt. Warnende Wissenschaftler werden einfach kaltgestellt, indem man sie gar nicht erst zu Wort kommen läßt.

Gerade bei der Kampagne für die Weber-Initiative in der Schweiz wurde die Popularität der Homöopathie, die Tierversuche unnötig erscheinen läßt, von den „Tierschützern“ mißbraucht. Das Publikum wurde damit verunsichert.

Somit ist augenscheinlich, daß die Informatisation zwar auf der einen Seite zur Verbreitung von effektivem Wissen sinnvoll eingesetzt werden kann. Auf der anderen Seite sollte aber nicht außer acht gelassen werden, daß Manipulationen durch Sensationsmedien beträchtlichen Schaden anrichten können.

Ist Toxikologie mehr als LD₅₀?

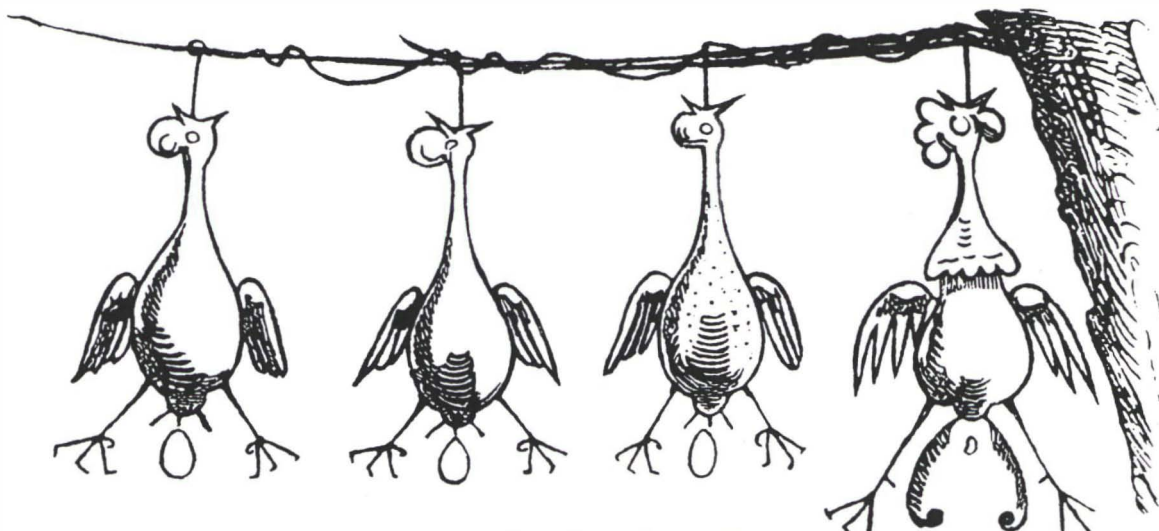
Neue Wege der In-vitro-Toxikologie

E. BEUBLER und B. SCHMID

Rund 60 Jahre nach seiner Entwicklung wird der LD₅₀-Test von Professor ZBINDEN, dem erfahrenen Toxikologen und Leiter von Programmen zur Reduktion des Tierverbrauchs in der biomedizinischen Forschung, als „eine rituelle Massenexekution von Tieren“ dargestellt (Abb. 7). Wie ist es dazu gekommen?

Ursprünglich wurde der LD₅₀-Test für die Bestimmung von hochaktiven pharmakologischen Substanzen, wie zum Beispiel den Digitalis-Glykosiden in Fingerhutblättern, entwickelt. Die LD₅₀ ist jene Dosis, durch welche 50% der Tiere eines Kollektivs getötet werden. Aus der Alles-oder-Nichts-Reaktion (tot oder nicht tot) konnte man so auf den Glykosidgehalt und daraus auf die für die Therapie wichtige Dosis schließen. Eine Ermittlung einer Alles-oder-Nichts-Reaktion kann auch heute noch in besonderen Fällen nötig sein: Die Wirkung eines Antiserums gegen Tollwut läßt sich nicht anders bestimmen, als daß man dieses Antiserum einem infizierten Tier verabreicht. Überlebt das Tier, ist das Antiserum brauchbar; ist das Antiserum zu schwach, stirbt das Tier – und zwangsläufig würde auch der damit behandelte Mensch sterben. Im Laufe der Zeit wurde der LD₅₀-Test jedoch in der Toxikologie zu einer Standarduntersuchung für jede Substanz, Nahrungsmittel und Futtermittel, Industriechemikalien und Pestizide eingeschlossen; der ursprüngliche Grund, die Erfassung der toxischen Wirkung von hochaktiven Medikamenten, war in Vergessenheit geraten. Dazu kommt, daß dieser Test nach wie vor von den meisten Gesundheitsbehörden gefordert wird, also ein „Muß“ für die Wissenschaftler darstellt.

Der gängige LD₅₀-Test kann mitunter gänzlich absurd werden. So wurde 1967 in einer Publikation die LD₅₀ von destilliertem Wasser mitge-



Jedes legt noch schnell ein Ei,
Und dann kommt der Tod herbei. –

Abb. 7 Eine LD₁₀₀ an Hühnern? Dieses grausame „Experiment“ der bösen Buben Max und Moritz würde heute mit Recht aufgrund des Tierschutzgesetzes strafbar sein.

teilt, die dieser Arbeit zufolge $469 \pm 51 \text{ ml kg}^{-1}$ beträgt. Nebst der Fragwürdigkeit der Aussagekraft eines solchen Resultates täuscht die genaue statistische Ermittlung der LD₅₀ „Wissenschaftlichkeit“ vor, sagt jedoch nichts über die Ursache des Todes aus, die, wie im Fall des destillierten Wassers, auch im Volumen der Substanzen oder in einer Veränderung der Osmolarität liegen kann. Die erschreckendste Weiterentwicklung bei der LD₅₀-Bestimmung war wohl die totale Automatisierung des Testes: Tot oder nicht tot wurde nicht mehr von einem geschulten Auge beobachtet, sondern automatisch mittels Lichtschranken festgestellt. Die Folge ist der totale Verlust des Bezuges zwischen der durchführenden Person und der lebenden Kreatur.

Eine generelle Abwendung vom LD₅₀-Test scheint zur Zeit noch nicht in Sicht. Die Gesundheitsbehörden fordern nach wie vor, daß für jede neue chemische Substanz die LD₅₀ bestimmt wird. Wird der Test nicht durchgeführt, verlangt das Gesetz, daß die betreffende Substanz als starkes Gift angesehen wird.

Als erster Ansatz zur Verbesserung der Situation ist jedoch zu erwähnen, daß die Möglichkeit der Ersetzbarkeit der *exakten* Bestimmung des LD₅₀-Wertes durch Angabe des LD₅₀-Bereiches geschaffen wurde. Es erfordert sehr viele Tiere, um zu ermitteln, daß die LD₅₀ zwischen 6,3 und 8,7 mg/kg liegt, aber nur sehr wenige, um sagen zu können, daß sie sich zwischen 5,1 und 9,9 mg/kg befindet; die Angabe eines derartigen Bereiches genügt fast immer. In der Bundesrepublik Deutschland zum Beispiel wird der exakte LD₅₀-Wert nicht mehr gefordert, was zu einer

Senkung der für diesen Versuch erforderlichen Tierzahl um etwa 75% führte.

Da auch die Bestimmung einer ungefähren LD₅₀ immer noch mit dem Töten von Versuchstieren verbunden ist, werden von den Toxikologen Anstrengungen unternommen, den LD₅₀-Test gänzlich durch *In-vitro*-Methoden zu ersetzen: an verschiedenen Toxikologie-Zentren werden seit einigen Jahren Zelltoduntersuchungen an Zellkulturen als Alternative zu LD₅₀-Bestimmungen an Ganztieren erprobt. Eine Reihe von Schwierigkeiten ist jedoch mit dieser Umstellung verbunden.

So einfach es ist, den Tod eines Tieres festzustellen, so schwierig ist es, einen Endpunkt für den Tod einer Zelle festzustellen: zahlreiche verschiedene biochemische Prozesse können von einem chemischen Stoff gleichzeitig oder individuell beeinträchtigt werden. Ob es überhaupt einen Parameter gibt, der auch für die *In-vitro*-Situation relevant ist, bleibt noch offen. Erst wenn Toxikologen neue und sichere Methoden anbieten können, die von Gesundheitsbehörden als verlässlich anerkannt werden, wird die LD₅₀-Bestimmung der Vergangenheit angehören.

Was bis anhin mit *In-vitro*-Systemen gezeigt werden konnte, ist die Wiederholbarkeit von Resultaten in verschiedenen Zentren. In einer Multizentren-Studie in England wurden gleiche Zelllinien gleichen Substanzen ausgesetzt und identische Parameter gemessen: die Ergebnisse der verschiedenen Zentren waren beinahe identisch.

Bei all dem Pro und Kontra um den LD₅₀-Test und die alternativen *In-vitro*-Systeme bleibt der Stellenwert des Gebietes der akuten Toxizität innerhalb der gesamten Toxikologie zu berücksichtigen. Professor NEUBERT schrieb 1975: „Die Letaldosis ist zwar routinemäßig experimentell am leichtesten zu ermitteln, gibt aber häufig für eine toxikologische Beurteilung die geringste Information.“ Und: „Für die toxikologische Beurteilung sind in zunehmendem Maße Größen ausschlaggebend, die in reversiblen oder irreversiblen Schädigungen bestimmter Organsysteme oder auf dem Gebiet der Karzinogenität, Teratogenität oder Mutagenität zu suchen sind – Effekte, die mit einer akuten oder subchronischen Letaldosis kaum korreliert zu sein brauchen.“ Toxikologie bedeutet demnach viel mehr als LD₅₀, und in diesem Sinne rechtfertigt eigentlich allein die Tatsache des bewußten Tötens von Tieren die enormen Anstrengungen, die unternommen werden, um speziell diesen Test völlig zu ersetzen.

Auch andere toxikologische Methoden werden in Frage gestellt, und auch für andere Tests werden mit Anstrengung Alternativmethoden gesucht. Dazu gehört der von Tierversuchsgegnern ebenfalls besonders kritisierte Draize-Test (s. S. 53). Dieser wurde vor etwa 40 Jahren zur Testung auf Haut- und Schleimhautverträglichkeit entwickelt (DRAIZE

u. Mitarb. 1944). Das Gesetz fordert (zumindest in den USA), daß jedes Körperpflegemittel und jedes Haushaltsprodukt, vom Haarshampoo bis zum Ofenreiniger, vom Intimspray bis zum Weichspüler, diesem Test unterzogen wird.

Die Substanz wird dabei Kaninchen ins Auge (Mäuse- und Rattenaugen sind wenig empfindlich) geträufelt und anschließend die Reaktion der Schleimhaut beobachtet. Der zu beobachtende Schaden kann von Null bis zur schweren Entzündung gehen und kann somit vom Tier als durchaus erträglich oder als äußerst schmerzhaft empfunden werden. Der Test sollte ein Näherungsverfahren darstellen, in dem nicht die Konzentration ermittelt wird, die zu einem Schaden führt, sondern nur die, bei der sicher noch kein Schaden zu sehen ist. Darin läge der Sinn dieses Tests! 1980 begann eine Vereinigung von humanitären Gruppen mit einer Kampagne gegen den Draize-Test und hat dabei insbesondere die kosmetische Industrie ins Kreuzfeuer genommen. Die kosmetische Industrie, allen voran der Konzern Revlon in den USA, stellte als Antwort 2,5 Millionen DM für die Entwicklung von Alternativmethoden zur Verfügung; verschiedene solcher Methoden werden zur Zeit weltweit auf ihre Verlässlichkeit hin untersucht: In Boston wurde eine Zellkultur menschlicher Hornhautzellen entwickelt, die sich für eine erste Testung aggressiver Stoffe eignet. Im Chorioallantois-Membran-Test (HET-CAM-Test) wird als Testorgan die direkt unter der Schale eines ausgebrüteten Hühnereis liegende Haut, die Venen und Arterien, aber keine Nerven enthält, verwendet. Für die Ermittlung von Substanzen, die zu Entzündungen führen, ist der CAM-Test eine einfache und rasche Methode. Die Entzündung ist jedoch nur eines der Symptome, die durch irritierende Substanzen ausgelöst werden können. Obschon diese Methode auch ihre Grenzen hat, erlaubt sie eine gewisse Diskriminierung zwischen irritierenden und nicht irritierenden Substanzen. Als weitere, für den Ersatz des Draize-Testes gedachte Methode, ist die Messung von Farbstoffaufnahme (Neutral-rot) in die Zelle einer bestimmten Zellkultur zu nennen. Erste Ergebnisse mit Detergentien stimmen gut mit solchen vom Draize-Test erhaltenen überein.

Die Behörden zeigten beim Draize-Test eine entschlosseneren Reaktion als beim LD₅₀-Test. Sie verzichteten auf den Draize-Test bei sicher aggressiven Substanzen (z. B. bei stark sauren oder stark alkalischen Stoffen) und waren auch mit einer Reduktion der Tierzahlen einverstanden. Darüber hinaus wird die Verwendung von Lokalanästhetika empfohlen, die die subjektive Belastung (Schmerz) verhindern, ohne das Ergebnis (Entzündung, Geschwür) zu beeinflussen.

Ähnliche Probleme wie beim Draize-Augentest gibt es auch beim Draize-Hauttest. Im Draize-Hauttest werden Substanzen auf ihre irritierende (= reversible Entzündung erzeugende) oder korrosive (= irreversible Gewebsnekrose auslösende) Wirkung untersucht. Auch für diesen

Test wurden bis jetzt Kaninchen verwendet. Als alternative Methode könnte hier die Verwendung von menschlicher Leichenhaut dienen.

Die menschliche Haut wird *in vitro* aufgespannt und als Parameter für eine eventuelle Schädigung die Änderung des elektrischen Hautwiderstandes herangezogen. Es hat sich gezeigt, daß von 44 Substanzen, die beim Nagetier positiv erscheinen (also Schäden verursachen), beim Menschen nur 23 positiv sind. Die menschliche Haut scheint demnach relativ unempfindlich zu sein. Dermatotoxische Substanzen sind ferner auch an menschlichen Epidermiszellen in Kultur zu ermitteln. Als Parameter für die Schädigung werden Zellwachstum und Membranpermeabilität (Durchlässigkeit) herangezogen.

Bei einer anderen neu entwickelten *In-vitro*-Methode wird die Rattenoberhaut verwendet, wobei von einer Ratte mehrere Proben entnommen werden können. Als Parameter für eine Schädigung wird ebenfalls der Hautwiderstand herangezogen. Die falsch positiven Ergebnisse sind bei dieser Methode nach anfänglichen Schwierigkeiten auf etwa 5% zurückgegangen.

Aus der Sicht der Industrie werden *in vitro* toxikologische Untersuchungen unter dem Aspekt der Sicherheitsprüfung von Arzneimitteln und Industrieprodukten immer wichtiger. Unter der Voraussetzung, daß *In-vitro*-Tests relevante Daten liefern, können diese innerhalb viel kürzerer Zeit und mit erheblich geringeren Substanzmengen unerwünschte Eigenschaften feststellen. Besonders häufig werden sie heute zur Erkennung erbschädigender Eigenschaften von Chemikalien eingesetzt. Wird in einem solchen Test eine unerwünschte Eigenschaft festgestellt, bedeutet dies jedoch noch nicht, daß beim Menschen bei sachgemäßer Anwendung gleiche toxische Effekte zu erwarten sind. Trotzdem wird man in manchen Fällen auf eine weitere Entwicklung einer solchen Substanz verzichten; somit können natürlich auch viele Versuchstiere eingespart werden. Die Möglichkeiten auf diesem Gebiet sind nicht nur vielversprechend, sondern laufen auch unabhängig von gesetzlichen Zwängen ab, da die aus solchen Testmethoden erhaltenen Informationen lediglich als Entscheidungshilfen verwendet werden.

Wünscht man jedoch genauere Informationen über das Risiko des Menschen, bleiben Experimente am Tier unerlässlich. Allein solche Untersuchungen können darüber Auskunft geben, ob ein Stoff in den Organismus aufgenommen wird, zu den kritischen Stellen des Körpers transportiert wird und einen Schaden verursacht oder ob es durch Entgiftungsvorgänge unschädlich gemacht oder schnell wieder ausgeschieden wird.

Wenn auch eine einzige Zellart in Kultur niemals das Tier als Ganzes ersetzen kann, bleibt doch zu erwähnen, daß Kombinationen von Zellkulturen Tests ermöglichen, die relevant, effizient, empfindlich und

wirtschaftlich sind. In Hinblick auf ihre Anwendung bleiben aber noch wichtige Probleme bestehen, die durch weitere Forschung zu lösen sind. Bei der wachsenden Menge an neuen Substanzen, mit denen wir heute laufend konfrontiert werden, bleibt jedenfalls die Entwicklung neuer Methoden für die Toxikologie absolut notwendig, um nur annähernd auf dem laufenden zu bleiben, denn die gesetzlichen Forderungen nach Sicherheitsuntersuchungen von Substanzen wachsen rapide und manche Toxikologen sehen bald den Tag kommen, an dem sie nicht mehr mithalten können: Es werden einfach nicht genügend Mittel, nicht genügend Toxikologen und nicht genügend Tiere auf der ganzen Welt vorhanden sein, um diesen Forderungen zu genügen.

Literatur

Draize, J.H. u. Mitarb.: Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes. J. Pharmacol. exp. Therap. 83 (1945) 377-391

Purchase, I.F.H., D.M. Conning: International conference on practical in vitro toxicology. Food chemic. Toxicol. 24 (1986) 447-818

Rowan, A.N.: The test tube alternative. Sciences 21 (1981) 16-34

Vom Tier zum Computer

Neue physikalische und biochemische Methoden zum Ersatz des Tierversuches

A. SARIA

Chemische und physikalische Systeme

Lange vor Beginn des Zeitalters der modernen Technologie gab es bereits Bemühungen, Phänomene, die in lebenden Organismen beobachtet wurden, durch Anwendung nichtlebender Systeme experimentell zu studieren (U.S. Congress, Office of Technology Assessment, 1986). Ein Beispiel dafür ist die Biochemie der Enzyme, der sogenannten „Biokatalysatoren“, die für den Ablauf praktisch aller chemischen Prozesse im lebenden Organismus verantwortlich sind. Bereits im Jahr 1913 wurden isolierte Enzyme außerhalb von lebenden Organismen charakterisiert (MICHAELIS u. MENTEN 1913). Durch den Einsatz von neuen physikalischen Methoden wie zum Beispiel die Kernresonanzspektroskopie kann man heute die Wirkungsmechanismen, Strukturen sowie die medikamentöse Beeinflussung von Enzymen fast ausschließlich *in vitro*, das heißt im Reagenzglas untersuchen. Das ist ein Beispiel dafür, daß sich „Alternativmethoden“ ohne weiteres auch von selbst entwickeln können, wenn man der Grundlagenforschung den nötigen Freiraum überläßt. Zwei moderne Analysemethoden, die auch nicht durch gezieltes Suchen nach Alternativmethoden entstanden, sondern

im Zuge der Bemühungen um Verbesserung bestehender Methoden entwickelt wurden, sind der Radioimmunoassay und die Hochdruckflüssigkeitschromatographie. Trotzdem haben diese beiden Methoden eine riesige Anzahl an Tierversuchen ersetzt, weshalb darauf etwas näher eingegangen werden soll.

Der Radioimmunoassay

Diese Methode zur mengenmäßigen Erfassung von körpereigenen Substanzen, zum Beispiel von Hormonen, wurde 1960 von YALOW u. BERSON ursprünglich zur Bestimmung von Insulin entwickelt. Das Prinzip beruht auf der Reaktion eines „Antigens“ (normalerweise körperfremde Stoffe) mit einem „Antikörper“, den der lebende Organismus zur Abwehr von Fremdstoffen (z. B. krankheitserregende Viren) bilden kann. Durch biochemische Tricks wird in Versuchstieren oder in Zellkulturen die Bildung von Antikörpern gegen die zu messende Substanz angeregt und die Antikörper isoliert. Weiterhin benötigt man die gereinigte oder chemisch synthetisierte Substanz, in die radioaktive Atome eingebaut wurden. Auf die Beschreibung der Methodik sei hier verzichtet, da sie auf S. 133 behandelt wird. Diese Analysemethode hat eine große Anzahl an Tierversuchen ersetzt. Man bedenke, daß es heute Radioimmunoassays für fast alle Hormone gibt, die früher in Versuchen, die nicht selten mit Leid für die Tiere verbunden waren, bestimmt wurden. Gesamt gesehen, sind daher heute die meisten Tierversuche zur mengenmäßigen Erfassung von Hormonen, für die ein gut funktionierender Radioimmunoassay existiert, als unnötig einzustufen. Der Vollständigkeit halber sei jedoch erwähnt, daß für die Antikörperproduktion nach wie vor Tiere, wenn auch in sehr geringer Zahl, unbedingt benötigt werden.

Die Hochdruckflüssigkeitschromatographie

Eine weitere Methode zur mengenmäßigen Erfassung körpereigener Substanzen ist die Hochdruckflüssigkeitschromatographie, die auf einem völlig anderen Prinzip als der Radioimmunoassay beruht (ENGELHART 1977). Hier werden Substanzgemische, die aus dem Blut oder aus verschiedenen Organen herausgelöst wurden, mit hohem Druck durch eine mit einem Feststoff dicht gepackte Stahlsäule gepumpt. Dieser Feststoff kann etwa aus kleinen Kieselgelkugeln bestehen. Verschiedene Substanzen haften aufgrund unterschiedlicher chemischer Eigenschaften mehr oder weniger stark an diesem festen „Trägermaterial“ und werden zu verschiedenen Zeitpunkten aus der Säule gespült. Dadurch werden einzelne Substanzen voneinander getrennt. Diese durchwandern dann einen sogenannten Detektor, der bestimmte physikalische oder chemische Eigenschaften der zu messenden Substanz, zum Beispiel eine Fluoreszenz, also eine Lichtemission, ausnutzt, um die Substanz zu erkennen. Die derzeit empfindlichsten Detektoren sind

sogenannte elektrochemische Detektoren, die zu messende Substanzen durch eine angelegte Spannung chemisch umwandeln und den dabei fließenden elektrischen Strom registrieren. Damit können manche Stoffe bereits in Mengen von einigen Billionstel Gramm nachgewiesen werden. Der Radioimmunoassay ist übrigens ähnlich empfindlich. Die Hochdruckflüssigkeitschromatographie hat ebenfalls eine Reihe biologischer Tests ersetzt, wie zum Beispiel die Messung von Hormonen des Nebennierenmarks und bestimmter Neurotransmitter an isolierten Organen von Ratten oder Kaninchen (BLASCHKO u. MUSCHOLL 1972). Die Bestimmung dieser Substanzen, die zum Beispiel bei Streß aus der Nebenniere ausgeschüttet werden, ist etwa bei der Diagnose bestimmter Tumoren, die solche Stoffe ebenfalls bilden können, notwendig.

Der Computer zum Ersatz von Tierversuchen

Der Einsatz von Computern in der Biomedizin hat wesentliche Neuerungen gebracht, die ich in drei Bereiche gliedern möchte:

1. Die Entwicklung völlig neuer physikalischer Methoden, die ohne Mikroprozessortechnik nicht durchführbar wären, für Diagnostik, Therapie und Forschung. Als Beispiele wären hier die Computertomographie und die NMR-Spektroskopie zu nennen, die mit unvergleichlich hoher Schärfe ins Körperinnere blicken lassen.
2. Der Einsatz von Computern zur Registrierung und mathematischen Auswertung von Meßdaten in Forschung, Klinik und Industrie.
3. Die Computersimulation biologischer Vorgänge.

Die in Punkt 1 erwähnten Anwendungen sind in erster Linie direkt für den Patienten nützlich, der dadurch vielleicht schneller und besser behandelt werden kann. Indirekt tragen aber auch diese Anwendungen zu einer Verringerung des Tierverbrauchs bei, da in jedem Fall Untersuchungen, die problemlos am Menschen durchgeführt werden können, zu Erkenntnissen führen, die man sonst über Tierversuche zu finden sucht.

Die in Punkt 2 erwähnte Registrierung und mathematische Behandlung von Meßdaten hat zu einer höheren Genauigkeit von Meßergebnissen geführt. Da Wiederholung gleicher Versuche und Messungen durch biologische Unterschiede von Versuchstieren und Instabilität von Meßgeräten sowie durch persönliche Fehler des Experimentators immer zu leicht veränderten Ergebnissen führen, muß ein bestimmter Versuch immer mehrmals wiederholt und echte Unterschiede, die etwa durch Behandlung mit Medikamenten auftreten, durch statistische Verfahren festgestellt werden. Genauere Messungen helfen daher, die Anzahl notwendiger Tierversuche zu verringern. Weiterhin kam und kommt es leider vor, daß unseriöse Forscher aus Unwissenheit oder Bequemlichkeit das falsche, weil vielleicht einfacher zu berechnende, statistische

Verfahren für bestimmte Meßdaten wählten und so manchmal zu falschen Ergebnissen kamen, was dann natürlich die durchgeführten Tierversuche nutzlos machte. Der Computereinsatz erlaubt es nun, daß auch komplizierte mathematische Verfahren schnell und einfach ausführbar wurden, was solche ungenauen Arbeiten eigentlich unterbinden sollte. Heute werden immer mehr klassische Meßverfahren computerunterstützt ausgewertet, und fast täglich werden neue Anwendungsverfahren veröffentlicht. Zum Beispiel kann man das Bewegungsverhalten von Versuchstieren, das bis vor kurzem mühsam durch den subjektiven Beobachter studiert wurde, in manchen Fällen durch Lichtschranken registrieren und völlig objektiv durch Computer auswerten. Die Entwicklung billiger und leistungsfähiger Personal Computer hat auch zur Folge, daß solche Anwendungen nicht nur wenigen finanzstarken Labors vorbehalten bleiben.

Eine völlig neue Art, Forschung zu betreiben, Wirkung von Pharmaka zu testen und die Funktionen des menschlichen Körpers zu verstehen, ist die Computersimulation. Hier wird versucht, eine Körperfunktion als Ganzes mit allen möglichen Regulationsmechanismen zu erfassen und in mathematischen Formeln zu beschreiben. Durch „trial and error“, Versuch und Irrtum, Hypothesen und Tierexperimente werden immer mehr Zusammenhänge von Einzelvorgängen im Körper verstanden und in mathematische Ausdrücke umgewandelt. Die aus solchen Formeln berechneten Ergebnisse einer Beeinflussung eines Teiles des Regelvorganges, etwa durch Medikamente, werden wiederum im Tierversuch überprüft, und bei fehlender Übereinstimmung die Formeln angepaßt. Wenn Übereinstimmung besteht, kann man davon ausgehen, daß das Computermodell einen biologischen Vorgang nachvollzieht, also „simuliert“. Heute wird an einer Reihe solcher Modelle gearbeitet, die unter anderem Nierenfunktion, Herzfunktion, Lungenfunktion, einzelne Teile des Nervensystems und Stoffwechselfunktionen beinhalten (US. Congress Office of Technology Assessment 1986). Wie schwierig dieses Unterfangen ist, sieht man vielleicht daran, daß zum Beispiel eine Simulation des Herz-Kreislauf-Systems die komplizierten regulierenden Mechanismen des Herzens, der Lunge, der Niere und des Gehirnes mitberücksichtigen muß. Eine lange Reihe von weiteren Mechanismen wird derzeit zum Zwecke von Computersimulationen untersucht. Diese beinhalten

- die Regulation und Transport von Natrium, Kalium und Calcium im Herz,
 - das Blutgerinnungssystem,
 - Pharmakawirkung in der Lunge,
 - ein Modell für Salztransport in Nerven und Muskeln,
 - die Funktion des Innenohres
- und andere.

Die Computersimulation ist derzeit als ergänzende, jedoch keinesfalls als echte Alternative zum Tierversuch anzusehen. Im Gegenteil, es werden noch sehr lange sehr viele Tierversuche unmittelbar mit der Computersimulation zusammenhängen, nämlich wenn es darum geht, die Modelle zu überprüfen und zu verbessern.

„Die Entwicklung von besser verwendbaren Computerprogrammen hängt unmittelbar mit dem Gebrauch von Tieren in der biomedizinischen Forschung zusammen“ (US. Congress Office of Technology Assessment 1986). Die Übertragbarkeit eines Computermodells auf den Menschen ist außerdem auch nur dann gewährleistet, wenn die verwendeten Basisdaten für das Modell übertragbar sind. Das heißt, es ist grundsätzlich mit einem ähnlichen Risiko wie der Tierversuch verbunden. D. PRATT, Wissenschaftler und von seiner Geisteshaltung her eindeutig als Tierversuchsgegner einzustufen, hat in seinem 280 Seiten starken Buch über Alternativmethoden der Computersimulation ganze 12 Zeilen gewidmet (PRATT 1983). Das verdeutlicht auch den heute noch relativ geringen Stellenwert dieser Methode als Alternative zum Tierversuch. Wenn Computermodelle in Zukunft eine Reihe von Tiermodellen ersetzen sollen, ist aber auch eine intensive Zusammenarbeit von Computerfachleuten, Mathematikern und Biowissenschaftlern mit Medizinern notwendig. Eine solche ist aber in Europa sicherlich noch nicht so ausgeprägt wie in den USA, wo es eine Einrichtung an der Duke University in North Carolina gibt, die eine Datenbank unterhält, Biowissenschaftler in die Konzepte der „mathematischen Modellierung“ einweiht und Hilfestellung bei der Erstellung von Programmen leistet (U. S. Congress, Office of Technology Assessment 1986). Die Einrichtung solcher Zentren in anderen Ländern wäre sicherlich von großer Bedeutung.

Literatur

- Blaschko, H., E. Muscholl: Catecholamines, Handbook of Experimental Pharmacology 33. Springer, Berlin 1972
- Engelhart, H.: Hochdruckflüssigkeitschromatografie, 2. Aufl. Springer, Berlin 1977
- Michaelis, L., M. L. Menten: Biochemistry 49 (1913) 333–369
- Pratt, D.: Leiden vermeiden. Turm, Bietigheim 1983
- U. S. Congress, Office of Technology Assessment: Alternatives to Animal Use in Research, Testing and Education. Washington DC, US Government Printing Office, OTA-BA-273, 1986
- Yalow, R. S., S. A. Berson: J. clin. Invest. 39 (1960) 1157–1175

Spezielle Forschungsgebiete

Wer ein modernes Filmstudio besucht, kann sich kaum vorstellen, daß aus dem herrschenden vielfältigen Durcheinander ein sehenswerter Film entsteht. Wer ein medizinisches Forschungslabor besucht, kann sich ebensowenig davon ein Bild machen, daß aus der Vielfalt von tierexperimentellen und anderen Arbeiten wichtige neue Erkenntnisse gewonnen werden. In beiden Fällen steht hinter der technischen und methodischen Vielfalt des Arbeitsplatzes ein klares Ziel: Dort ein Film, der Anerkennung finden soll, hier ein medizinischer Fortschritt, der beweisbar sein muß.

Dieses Ziel gilt auch für den Einsatz von Versuchstieren. Die Aufgabe ist letzten Endes, menschliches Leid zu lindern. Aber sogar auf dem Gebiet der modernen Schmerzforschung ist es längst nicht mehr das Leid des Versuchstieres, mit welchem man das Leid des Menschen lindern möchte. Neue Methoden, so unterschiedlich sie auf den verschiedenen Forschungsgebieten sein mögen, sind nicht „alternativ“ (d.h. „anders“), sondern „selektiv“, weil sie der wissenschaftlichen Fragestellung besser angepaßt sind.

Winzige Mengen – große Wirkungen

Tierversuche in der Endokrinologie

H. KOPERA

An einem Tag im Jahre 1948 war die Times für viele Mediziner interessanter als jede wissenschaftliche Zeitschrift. Sie enthielt die Nachricht, daß der amerikanische Rheumatologe HENCH am 21. September den „antirheumatischen Faktor“ entdeckt hatte. Durch einige Injektionen konnte er einen seit Jahren schwer behinderten Rheumatiker beschwerdefrei und bewegungsfähig machen. Es war eine „Steh auf und nimm Dein Bett“-Story, die tatsächlich stimmte. Man hatte ein „Wundermittel“ (miracle drug) gefunden. Was war der Hintergrund? HENCH hatte seit Jahren vermutet, daß der Mangel an einem körpereigenen Faktor zum chronischen Rheumatismus führe und vergeblich danach gesucht, wobei er diesen Faktor in der Nebenniere vermutete. Obwohl es REICHSTEIN schon in den Jahren nach 1930 gelungen war, etwa 20 Steroide aus der Nebenniere zu isolieren, wußte man noch nicht, welche

Abb. 8 *Jodmangelkröpfe*: Der Geograph *Georg Munster*, dessen Porträt auf dem 100-DM-Schein zu sehen ist, beschrieb in seiner 1596 erschienenen Kosmographie die Steiermark als ein Land, in dem die Bevölkerung durch riesige Kröpfe gezeichnet war. Er vermutete die dortige Luft oder das Wasser als Ursache. Noch 1890 nahm man eine Erbkrankheit als Ursache dieser Kropfbildung an. Schon Neugeborene hatten Kröpfe, ihre geistige und körperliche Entwicklung war stark eingeschränkt, sie wurden zu Kretins. Etwa jeder 400. Bewohner litt an dieser Erkrankung.

Erst die auf tierexperimenteller Basis entwickelte moderne Endokrinologie löste das Problem: Der Jodgehalt der Nahrung war zu gering. Daher konnte nicht genug jodhaltiges Schilddrüsenhormon gebildet werden. Jodierung von Kochsalz garantiert heute ohne zusätzliche Kosten eine ausreichende Versorgung mit Jod. Die Kröpfe sind verschwunden.



Stoffe darunter entscheidende hormonelle Funktionen hatten. In Tierversuchen machte man die Beobachtung, daß junge Ratten die Entfernung der Nebennieren tagelang ohne Ausfallserscheinungen überlebten. Brachte man sie aber in einen Raum von 4° C, starben sie in wenigen Minuten. Es fehlte ihnen also ein Faktor aus der Nebenniere, der die Abwehr gegen diesen Kältestreß ermöglichte. Wurde solchen nebennierenlosen Ratten eine bestimmte Fraktion eines Nebennierenextraktes injiziert, dann überstanden sie den Kältestreß. Dieser Test ermöglichte sowohl die Messung des entscheidenden Nebennierenhormons in der Nebenniere und im abströmenden Venenblut, als auch die Feststellung, auf welchen Reiz hin die Hormonproduktion und -abgabe in den Nebennieren erfolgt; allerdings wurden dazu sehr viele Ratten benötigt. Mit Hilfe von solchen Tierversuchen und von Tests an anderen Tieren konnte man aber auch das wirksame Hormon – das Cortison – isolieren. HENCH hat diese Substanz injiziert, zum Glück gleich in einer therapeutisch wirksamen Dosis. Und damit war ein völlig neuer Weg der Therapie eröffnet worden!

Aber die Nebennieren aus allen Schlachthöfen der Welt hätten nicht ausgereicht, den Bedarf am neuen Arzneimittel Cortison zu befriedigen, denn Nebennieren speichern das frisch synthetisierte Hormon kaum, sie geben es sofort an das Blut ab. Und als schließlich seine Synthese aus Gallensäuren gelang, war dies nur zu einem extrem hohen Preis möglich. Einfallsreichtum, glückliche Zufälle und vor allem die

Synthese von „Über-Cortisonen“ mit einer höheren und mehr selektiven Wirkung als das natürlich vorkommende Hormon, führten indes vor 20 Jahren zu einer völlig anderen Situation. Cortisone sind nunmehr in jeder beliebigen Menge herstellbar und derart billig, daß sie auch dem Ärmsten über seine Krankenkasse zur Verfügung stehen. Ihre Anwendung ist so breit, daß man vor ihrer zu weiten Verwendung warnen muß.

Wer heute bei einer entzündlichen Erkrankung durch ein Cortison-Präparat eine Linderung erfährt, möge aus dem geschilderten Beispiel erkennen, daß im Hintergrund eine jahrelange, mühsame tierexperimentelle Phase der Forschung stand. Ähnliches gilt für jedes Teilgebiet der endokrinologischen Forschung.

Endokrinologie ist die Lehre von den Hormonen. Hormone sind chemisch identifizierbare Stoffe (Eiweiße, Steroide, Amine, ungesättigte Fettsäuren), die zur Informationsübertragung zwischen den Zellen dienen. Eine genetisch festgelegte Botschaft, die Information darüber enthält, mit welcher Zelle das Hormon reagieren soll und welche Vorgänge es auszulösen hat, ist in das Molekül eingebaut. Hormone sind bereits in sehr niedrigen Konzentrationen wirksam. Sie steuern in komplizierter Weise die Funktionen vieler Zellen, Organe und physiologischer Systeme und üben regulatorische Einflüsse auf Wachstum, Differenzierung und Stoffwechselfvorgänge aus, ohne selbst an energieproduzierenden Prozessen teilzunehmen. Die Kenntnis ihrer Struktur, Pharmakologie und ihrer vielfältigen Beteiligungen an verschiedenartigsten Lebensvorgängen im gesunden und kranken Organismus ist von außerordentlicher Bedeutung.

Hormone werden im Körper gebildet, und zwar entweder in Drüsen mit innerer Sekretion („klassische“ Hormone) oder in anderen Organgeweben, in Zellverbänden oder aus Vorstufen im Blutplasma (dazu gehören alle sogenannten Gewebshormone). Erstere entfalten ihre Wirkung in der Regel entfernt vom Bildungsort in der Körperperipherie, letztere meist in unmittelbarer Nähe ihrer Bildungsstätte.

Geschichte der Endokrinologie

Hormone kommen in Pflanzen, Tieren und Menschen vor. Ihre Existenz äußert sich am augenfälligsten in Symptomen, die ihr Ausfall oder ihre Überproduktion hervorruft. Derartige krankhafte Zustände werden jedoch bei Menschen in ausgeprägter Form relativ selten beobachtet. Deshalb erlangten Tierversuche für die Entdeckung von Hormonen, die Aufklärung ihrer Struktur und Wirkungen, und in weiterer Folge für die Herstellung von therapeutisch brauchbaren Hormonpräparaten entscheidende Bedeutung.

Die Geschichte der Endokrinologie liefert zahllose Beispiele dafür, daß Tierexperimente sehr häufig Schlüssel zur Entdeckung hormonaler

Vorgänge waren und damit grundlegende Erkenntnisse vermittelten, die offensichtlich nicht auf andere Art hätten gewonnen werden können. Aus ihrer großen Zahl seien einige bedeutsame herausgegriffen: BERTHOLD verhinderte 1848 an Hähnen und KNAUER um 1896 an Kaninchen die Folgen der Kastration (Geschlechtsdrüsenentfernung) durch Hoden- bzw. Eierstockeinpflanzung; beide Forscher vermuteten richtig, daß dies über den Blutweg – wie wir heute wissen, durch Hormone – zustande käme; damit nahm die spezielle Hormonlehre bei Mann und Frau ihren Anfang, deren Entwicklung zahlreichen weiteren höchst aufschlußreichen Tierexperimenten zu danken ist. MERING u. MIN-KOWSKI fanden 1898, daß operative Entfernung der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) beim Hund Erscheinungen der Zuckerkrankheit erzeugt, und 1921 bewiesen BANTING u. BEST, daß ein Extrakt aus der Bauchspeicheldrüse des Hundes sowohl den hohen Blutzuckerspiegel pankreasloser Hunde als auch den zuckerkranker Menschen senkt, woraus sich erstmals die Möglichkeit einer effektiven Behandlung des Diabetes mellitus ergab. Von den über 20 Steroiden, die REICHSTEIN Mitte der Dreißigerjahre aus Nebennierenextrakten hergestellt hatte, wurde eines mittels Tierversuchen als biologisch wirksam erkannt; es war das erste der aus dem Arzneimittelschatz nicht mehr wegzudenkenden Corticosteroide. Die Suche nach den Schilddrüsenhormonen war nur mittels Prüfung der Stoffwechselwirkungen bei Hunden mit und ohne Schilddrüse möglich. Die Erforschung der Hormone der Hirnanhangsdrüse ist ohne Experimente mit ihrer operativen Entfernung (Hypophysektomie) kaum denkbar. Und HABERLANDT bewies in den Jahren nach 1919 mit seinen Experimenten an Ratten und Meerschweinchen, daß der Gelbkörper trächtiger Tiere in der Lage ist, die Fruchtbarkeit von Artgenossen temporär zu unterbrechen, wodurch er die Grundlage für die moderne Empfängnisverhütung mit Steroiden schaffte. Diese und viele andere wesentliche Erkenntnisse der Endokrinologie verdanken wir also richtig gedeuteten Beobachtungen am Tier und intelligent ersonnenen Tierversuchen. Sie machten die Annahme wahrscheinlich, daß in bestimmten Organen Stoffe gebildet werden, die fern von ihrer Bildungsstätte wesentliche biologische Funktionen ausüben.

Qualitative Hormonbestimmungen

Nachdem das Vorhandensein von Hormonen wahrscheinlich geworden war, entstand folgerichtig das Verlangen, diese Stoffe zu isolieren und zu identifizieren. Auch hierfür war der Tierversuch von ausschlaggebender Bedeutung, weil zu dieser Zeit die Existenz von Hormonen ausschließlich durch den Nachweis ihrer Wirkung erfaßt werden konnte. Eine Identifizierung der Hormone, die teilweise relativ einfache, zum Teil aber auch sehr komplizierte Strukturen besitzen, durch chemisch-physikalische Methoden war lange Zeit nicht möglich, man mußte sich der Beobachtung ihrer pharmakologischen Wirkungen am leben-

den Tier oder Gewebe bedienen (biologische Nachweismethode). Außerdem wurde man erst durch die Entwicklung verlässlicher biologischer Prüfverfahren von Hormonwirkungen in die Lage versetzt, diese Naturstoffe in den für die Aufklärung ihrer Struktur notwendigen Mengen zu isolieren. Hormone sind nämlich in der Regel derart hochwirksame Stoffe, daß sie im Körper nur in außerordentlich niedrigen Konzentrationen vorkommen. Ihrer Isolierung muß deshalb häufig eine selbst bis zu millionenfache Anreicherung vorausgehen. So benötigt man beispielsweise mehr als 100 l Schwangerenharn, um 1 g Choriongonadotropin zu gewinnen; zur Herstellung von 1 mg Thyreotropin Releasing Factor mußten 250 000 Schafshypothalami aufgearbeitet werden; für die Isolierung und Identifizierung von weniger als 1 g reinem Corticosteroid waren ungefähr 500 kg Nebennierenrinden nötig, die von 20 000 Tieren stammten; und zur ersten Isolierung von 20 mg reinem Gelbkörperhormon (Progesteron) wurden die Eierstöcke von 50 000 Schweinen aufgearbeitet. Die Darstellung eines Hormons ist also häufig äußerst schwierig, und die zur Gewinnung des reinen Wirkstoffes notwendige Anreicherung war zu dieser Zeit nur in der Wirkungssteigerung erkennbar, weswegen für die Isolierung der Hormone geeignete biologische Nachweisverfahren für die Hormonwirkung entwickelt werden mußten.

Die Isolierung der Hormone mit Hilfe biologischer Testverfahren (Bioassay) hat die Aufklärung ihrer Struktur, weiterhin ihre künstliche Herstellung und schließlich die Synthese chemisch verwandter Verbindungen mit gerichteten, therapeutisch wünschenswerten Wirkungen möglich gemacht. Namentlich letzteres ist von großer medizinischer Bedeutung, weil man durch Eingriffe am Molekül des natürlich vorkommenden Hormons sozusagen maßgeschneidert hormonartig wirkende Stoffe erzeugen kann, die unerwünschte Wirkungen nicht, therapeutisch vorteilhafte aber in erhöhtem Maße besitzen. So gelangte man beispielsweise zu den oral wirksamen Östrogenen und den Progestagenen, zu Nebennierenrindenhormonen mit unbedeutender oder ausschließlicher Wirkung auf Entzündungsvorgänge oder auf den Mineralhaushalt, zu den weniger androgenen Anabolika oder zu Modifikationen eines Hypophysenhinterlappenhormons, das je nach Wunsch entweder fast nur Gefäßwirkungen oder aber praktisch nur antidiuretische Wirkungen besitzt. Derartige Entwicklungen waren und sind auch heute noch meist nur mit Hilfe von Tierversuchen möglich, weil viele Hormonwirkungen ausschließlich im biologischen Experiment nachgewiesen werden können. Von den zahllosen Beispielen seien die für Nebennierenrindenhormone und ihre artifiziellen Modifikationen wesentliche Unterscheidung des antiphlogistischen (entzündungshemmenden), vom mineralokortikoiden (auf den Mineralhaushalt gerichteten) Effekt, ferner die blutzuckersenkende Insulinwirkung und die Ovulationshemmung durch steroidale Kontrazeptiva genannt.

Quantitative Hormonbestimmungen

Tierversuche

Biologische Testverfahren eignen sich nicht nur für die Erfassung der qualitativen Hormonwirkungen, sondern auch zur quantitativen Hormonbestimmung. Dazu bediente man sich erst der biologischen Einheiten (z. B. Mäuse-, Ratten- oder anderer Tiereinheiten). Wegen der zahllosen, kaum kontrollierbaren Faktoren, welche diese biologischen Maßeinheiten beeinflussen (Unterschiede der Tiere, des Gewichts, der Ernährung, der Umgebungstemperatur usw.), ergab sich jedoch bald die Notwendigkeit, ein verlässlicheres Bezugssystem zu schaffen. Dies gelang mit der sogenannten biologischen Standardisierung. Ihr Prinzip besteht darin, daß die biologische Wirkung des zu prüfenden Materials mit der Wirkung eines internationalen (es gibt auch nationale) Standards für den vermuteten Stoff verglichen und in internationalen Einheiten (IE) ausgedrückt wird. Als Standard dient ein weitgehend gereinigtes Produkt des biologischen Wirkstoffes (zum Beispiel: reinstes Insulin enthält 24 IE pro mg), der nach vorgeschriebenem Verfahren unter Aufsicht der Weltgesundheitsorganisation (WHO) hergestellt wird, von der WHO aufbewahrt und von einem Expertenkomitee für biologische Standardisierung der WHO bezogen werden kann. Als eine internationale Einheit wird die biologische Wirkung einer willkürlich angenommenen, aber international anerkannten Gewichtsmenge des Standards festgelegt (Beispiel: 1 IE Insulin entspricht der Wirkung von 41,67 Microgramm des 4. internationalen Standardpräparates). Die Wirkung des zu untersuchenden Materials wird mit derjenigen des Standards unter genormten Bedingungen im biologischen Test verglichen (Beispiel: 1 IE Insulin senkt bei einem 2 kg schweren, seit 24 Stunden nüchternen Kaninchen den Blutzucker von 6,66 auf 2,22 mmol/l). Bei derartigem Vorgehen werden viele Fehlerquellen ausgeschaltet und gut brauchbare, reproduzierbare Ergebnisse erzielt. Diese für das Kaninchen schmerzlose quantitative Insulinbestimmung entspricht übrigens genau dem klinischen Vorgang bei der Einstellung eines Diabetikers auf die für ihn nötige Insulindosis, welche auch anhand der Blutzuckerbestimmung erfolgt.

Biologische Hormonbestimmungen sind inzwischen aus der klinisch-endokrinologischen Diagnostik weitgehend verschwunden. Die im nächsten Abschnitt geschilderten chemisch-physikalischen Methoden erlauben fast ohne Ausnahme die Messung der Hormonmenge im Blut oder im Harn. Laboratorien, die früher tausende Kröten oder Frösche pro Jahr für den Schwangerschaftsnachweis benötigten, bestimmen das zu Anfang der Schwangerschaft in großer Menge im Harn vorkommende Gonadotropin seit Jahren mit einer immunologischen Methode.

Anders ist es in der endokrinologischen Forschung. Neue Hormone, besonders Neurohormone, entdeckt man aufgrund ihrer biologischen

Wirkung. Daher muß man diese Wirkung messen, um das Hormon isolieren zu können. Aber auch nach seiner Isolierung, Strukturaufklärung und Synthese muß erst ein Weg zu einer speziellen Bestimmungsmethode gefunden werden. Die Synthese eines Hormons ermöglicht oft die anschließende Herstellung von chemisch ähnlichen Derivaten mit dem Ziel, Verbindungen zu erhalten, die eine höhere oder mehr selektive Wirkung als das natürlich vorkommende Hormon besitzen. Dies ist bei fast allen Steroidhormonen und einigen Peptidhormonen gelungen. Es ist klar, daß man dafür Wirkungsvergleiche anhand der biologischen Wirksamkeit verwenden muß. Zur Verfügung stehen: 1. Organengewichtsbestimmungen nach Tötung des Tieres (z. B. Samenblasengewicht von Ratten nach Injektion eines männlichen Sexualhormons); 2. Blutspiegelbestimmungen (z. B. Bestimmung der Nebennierenrindehormone in Ratten nach Injektion des hypophysären Steuerhormons ACTH); 3. Isolierte Organe (z. B. das Hypophysenhinterlappenhormon Oxytocin am isolierten Rattenuterus). Daraus erkennt man, daß die Verwendung von Versuchstieren in der Endokrinologie während der Erforschung und bestimmter Entwicklungsphasen unersetzbar ist. Aber auch danach kann man nicht vollends auf Tierversuche verzichten, denn erst der Einsatz biologischer Methoden macht es beispielsweise möglich, daß eine Anzahl wichtiger, selbst lebenserhaltender Hormone als Arzneimittel mit bekannter und gleichbleibender Wirkung für Behandlungszwecke entwickelt werden konnten; Beispiele dafür sind Insulin, Gonadotropine oder das Wachstumshormon.

Untersuchungsverfahren unter Zuhilfenahme von Tieren haben in der endokrinologischen Forschung demnach nicht nur für die Entwicklung des Faches erhebliche Bedeutung gehabt, sondern sind auch noch zum gegenwärtigen Zeitpunkt von größter Wichtigkeit. Ihre Ausschaltung würde den Fortschritt auf vielen Gebieten unterbinden und außerdem die Bereitstellung wertvollster Arzneimittel verhindern.

Physikalisch-chemische Methoden

Meß- und Prüfverfahren am Tier, also biologische Methoden, sind zwar oft empfindlicher und spezifischer als chemische, aber im allgemeinen den physikalischen und chemischen Methoden deutlich unterlegen, weil sie meist wesentlich aufwendiger, ungenauer und fehleranfälliger sind. Daher ist man bestrebt, erstere durch letztere zu ersetzen; Bemühungen, die bereits in vielen Bereichen zum Erfolg geführt haben. So erlaubt die Synthese von Hormonen und deren Analyse durch chemisch-physikalische Bestimmungsmethoden in manchen Fällen das Weglassen früher notwendiger biologischer Tests und den Ersatz der Wirkungseinheiten durch Gewichtseinheiten. Dies ist etwa beim Adrenocorticotropin (ACTH), einem Hormon der Hirnanhangsdrüse, der Fall. Das aus Tierhypophysen hergestellte natürliche Hormon, ein Eiweiß aus 39 Aminosäuren, ist in der Arzneimittelproduktion chemisch

kaum zu bestimmen und wird in internationalen (Wirkungs-)Einheiten dosiert, während das synthetisch hergestellte ACTH, ein Molekül mit nur 24 Aminosäuren, neben verschiedenen anderen Vorteilen auch den der leichteren chemischen Analyse und der Dosierbarkeit in Gewichtseinheiten bietet.

Andererseits haben die Entwicklungen chemischer, radiochemischer, gaschromatographischer und radioenzymatischer, aber vor allem die der radioimmunologischen Bestimmungsmethoden (Radioimmunoassays, RIA), beziehungsweise der kompetitiven Proteinbindungsassays dazu geführt, daß die Verwendung vieler biologischer Tests aufgegeben werden konnte (s. auch S. 122). Die Messung praktisch aller bekannten Hormone in biologischen Flüssigkeiten wird heute vorwiegend mit den hochempfindlichen radioimmunologischen Methoden durchgeführt. Für manche, hauptsächlich wissenschaftliche Fragestellungen werden jedoch auch noch die biologischen Verfahren herangezogen, weil biologische und immunologische Wirkungen nicht immer identisch sind (wenn Antikörper gegen einen Teil des als Antigen dienenden Eiweiß gerichtet sind, der für die biologische Wirkung entbehrlich ist und in biologisch wirksamen Bruchstücken fehlen kann); bei zu starker Diskrepanz gelten übrigens die Ergebnisse der biologischen Bestimmungen. Freilich kann beim RIA auf Tiere nicht völlig verzichtet werden, doch braucht man die Tiere nicht mehr für den Test an sich, sondern nur mehr zur Herstellung von Testsubstanzen. Wegen ihrer Bedeutung sei das Prinzip der immunologischen Methoden kurz beschrieben: Mit einem hochgereinigten Präparat des zu bestimmenden Hormons – eiweißartiges Hormon oder an immunisierendes, großmolekulares Eiweiß gebundenes Steroid (Hapten) – werden Tiere (Kaninchen, Schafe, Ziegen, Meerschweinchen) immunisiert, d. h. man erzeugt in diesen Tieren Antikörper (Immunglobuline) durch Behandlung mit dem Hormon, das als Antigen wirkt. Danach werden Verdünnungen dieses Antikörper-reichen Serums mit dem Material zusammengebracht, in dem man die Anwesenheit des Hormons vermutet, das zur Erzeugung der Antikörper verwendet wurde. Die dann auftretende Antigen-Antikörper-Reaktion im Serum folgt dem Massenwirkungsgesetz, ist also von der Hormon- und der Antikörperkonzentration abhängig. Sie kann auf verschiedene Weise sichtbar gemacht werden. Eine Methode besteht darin, daß man nicht nur Antikörper gegen ein hochgereinigtes Hormon, sondern auch noch ein radioaktives Präparat dieses Hormons herstellt; zur Markierung verwendet man als Radioisotop bei Eiweißen ^{125}J , bei Steroiden ^3H oder ^{14}C . Bringt man nun das radioaktive Hormon mit dem Antiserum in Kontakt, wird sich ein radioaktiver Antigen-Antikörper-Komplex bilden. Läßt man diese Reaktion in Anwesenheit des zu untersuchenden Materials ablaufen, in dem man gleichfalls das Hormon vermutet, dann wird auch das Hormon, welches im Prüfmaterial ist, mit den Antikörpern reagieren, es wird also mit dem markierten

Hormon um Bindungsstellen am Antikörper konkurrieren und einen Teil des radioaktiven Hormons aus der komplexen Bindung verdrängen. Auf diese Weise bleibt ein Teil des markierten Hormons in Lösung, der nicht an das Antigen gebunden werden kann, weil dieses vom nicht-radioaktiven Hormon besetzt ist, und zwar um so mehr, je mehr Hormon im zu untersuchenden Material vorhanden ist. Mit physikalisch-chemischen Methoden kann man dann das Verhältnis zwischen gebundener und freier Radioaktivität feststellen und die gesuchte Hormonkonzentration mit Hilfe einer Eichkurve ermitteln.

Die Markierung des Hormons kann außer mit radioaktiven Isotopen auch durch Bindung an Enzyme erfolgen, wodurch eine für das Enzym typische Farbreaktion verhindert wird. Man spricht vom EIA (Enzymimmunoassay), auch vom EMIT (enzyme multiplied immunological test) oder ELISA (enzyme linked immunosorbent assay). Weitere hormonmarkierende Methoden ohne radioaktive Isotopen bedienen sich der Fluoreszenz oder Lumineszenz.

Die immunologischen Bestimmungsmethoden für Hormone haben in weiten Bereichen der Endokrinologie einschließlich der Schwangerschaftsdiagnostik den aufwendigen und ungenaueren Tierversuch verdrängt und damit biologische Methoden für viele Zwecke überflüssig gemacht.

Literatur

- Burn, J. H., D. J. Finney, L. G. Goodwin: Biological Standardization. Oxford University Press, Oxford 1950
- Gaddum's Pharmacology, 8. Aufl., überarb. von Burgen, A. S. V., J. F. Mitchell Oxford University Press, Oxford 1978
- Labhart, A.: Clinical Endocrinology, 2nd. ed., Springer, Berlin 1986
- Schuurs, A., B. van Weemen: Enzym-immunologische Bestimmungsverfahren. Diagn. Intensivther. 4, 2 (1979) 17-21
- Szpilfogel, S. A.: Adrenocortical steroids and their synthetic analogues. In: Parham, M. H.: Discoveries in Pharmacology, vol. II: Haemodynamics, Hormones & Inflammation. 1984 (p. 253-284)
- Tausk, M.: A brief endocrine history of the German-speaking peoples. In: Kracht, J., A. von zur Mühlen, P. C. Scriba: Endocrinology Guide, Federal Republic of Germany. Dtsch. Ges. f. Endokrinologie. Brühlsche Universitätsdruckerei, Gießen 1976 (S. 1-34)
- Tausk, M., J. H. H. Thijssen, T. J. B. van Wimersma Greidanus: Pharmakologie der Hormone, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart 1986

Das einsame Herz

Herz- und Kreislaufforschung

H. JUAN und G. RABERGER

Die Herz-Kreislauf-Forschung stellt eines der wichtigsten Kapitel der experimentellen und klinischen Pharmakologie dar (Abb. 9). Erkrankungen des Herzens und der Blutgefäße stehen an erster Stelle der Todesursachen (z. B. Herzinfarkt, Atherosklerose, Hypertonie usw.). Zweifelsohne wurden in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte gemacht, die auch für die Therapie von Bedeutung sind oder sein werden (z. B. neue Erkenntnisse über die Entstehung der Atherosklerose, Wirkungsweise von Calciumantagonisten usw.).

Trotzdem klaffen noch erhebliche Lücken im Wissen um die Zusammenhänge. Zum Beispiel ergeben sich völlig neue Impulse aus dem Bereich der Neurophysiologie (Entdeckung bestimmter Neuropeptide, die neben den klassischen „Transmitter“-Stoffen an der Regulation der Gefäßfunktion beteiligt sein könnten) oder der Fettsäureforschung (mögliche „Schutzfunktion“ einer Fettsäure, die in manchen Fischölen enthalten ist). Das bedeutet, daß weitere tierexperimentelle Untersuchungen in jedem Fall erforderlich sind.

Gerade auf diesem Gebiet steht z. T. seit Jahrzehnten eine große Palette an sogenannten „Alternativmethoden“ zur Verfügung. Sie werden erfolgreich eingesetzt und durch neue Methoden für spezifische Fragestellungen ständig weiter ergänzt. Es muß jedoch betont werden, daß komplexe Vorgänge, wie etwa Einflüsse auf den Blutdruck, nicht mit diesen „alternativen“ *In-vitro*-Methoden untersucht werden können (s. 2. Teil). Obwohl *schlußendlich* der Einfluß von Pharmaka auf das Herz-Kreislauf-System immer am Gesamtindividuum (Tier *und* Mensch) geprüft werden muß, können praktisch alle Vorarbeiten an *In-vitro*-Systemen durchgeführt werden. Davon wird im folgenden Abschnitt die Rede sein.

In-vitro-Methoden werden zum Teil in der Arzneimittelentwicklung, ganz besonders jedoch in der Grundlagenforschung eingesetzt. Auch Routineuntersuchungen, wie etwa die Testung von antianginösen Pharmaka an der isolierten Herzpräparation sind durchaus möglich.

Von vorrangiger Bedeutung in der experimentellen Forschung ist das Kennenlernen der Funktionen, die Untersuchung der Funktionsabläufe bei pathologischen Prozessen und die Suche nach den Wirkungsmechanismen von Pharmaka.

Welche methodischen Möglichkeiten stehen nun zur Verfügung? Wie die folgenden Beispiele zeigen, beschränken sie sich keinesfalls nur auf das „einsame“, *also isolierte Herz*, sondern sind wesentlich umfangreicher:

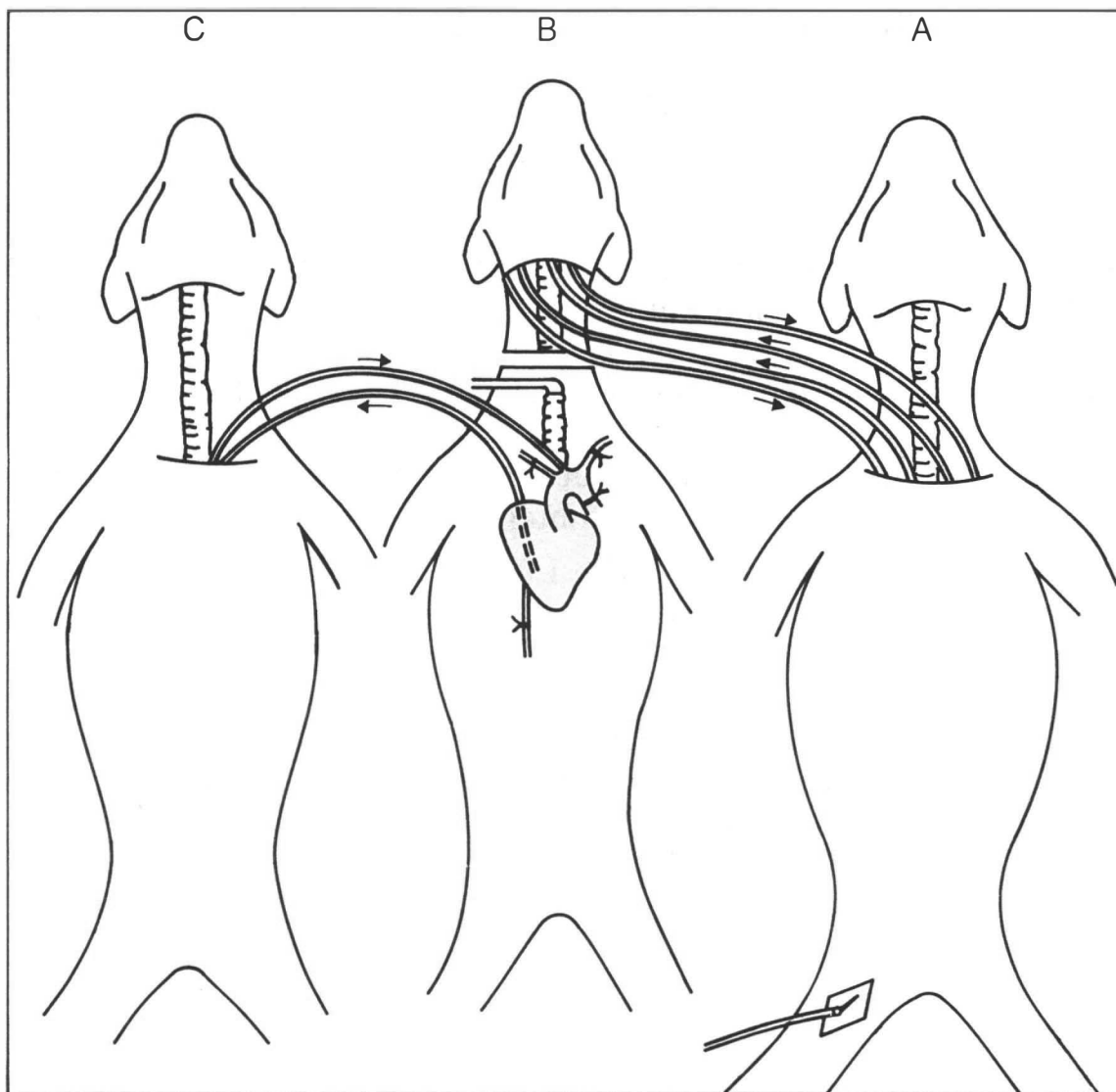


Abb. 9 *Drei Hunde für einen Versuch*: Hund A dient nur dazu, um mit seinem Herz den Kopf des Hundes B mit Blut zu versorgen. Das Herz des Hundes C durchströmt das vom Kreislaufsystem isolierte Herz des Hundes B. Nur durch diese komplizierten Versuche konnte *Heymans* 1927 zeigen, über welche Reflexe die Funktion des Herzens an die jeweilig nötige Leistung angepasst wird. *Heymans* wurde dafür 1938 der Nobelpreis verliehen.

Wer heute in einer Arztpraxis oder einem klinischen Kreislauflabor durch schmerzlosen Check-up – mit und ohne Belastung auf einem Fahrrad – sein Herz, seinen Blutkreislauf und seine Lungenfunktion überprüfen läßt, sollte an diese Versuchshunde denken. Denn ohne die damals mit ihnen gemachten Versuche hätte die moderne klinische Diagnostik nicht entwickelt werden können.

1. Isolierte Teile des Herzens wie Vorhof und Papillarmuskel des Meerschweinchens.
2. Isolierte Herzen verschiedener Tierarten. Die klassischen Modelle sind das Froschherz nach *Straub* und das isolierte Säugetierherz nach *Langendorff*. Neuere Varianten kamen hinzu.

3. Isolierte Blutgefäße verschiedener Spezies einschließlich des Menschen.
4. Isoliert durchströmte Organe wie Herz (s. o.), Niere, Lunge, Haut usw.
5. Isolierte Einzelzellen oder Zellverbände von Gefäßen (Endothel, glatte Muskel) oder vom Herz.
6. Zellen des Blutes (z. B. Erythrozyten, Thrombozyten) oder des blutbildenden Systems.
7. Subzelluläre Partikel oder Homogenate von Geweben.

Zu 1. Besonders das Vorhofpräparat wird zur Messung der Wirkung von Stoffen eingesetzt, die die Kontraktionskraft des Herzens beeinflussen. Derartige Substanzen spielen gerade für die Therapie der Herzinsuffizienz eine große Rolle. Auch Einflüsse auf die Herzfrequenz lassen sich an diesen Muskelpräparaten gut erfassen.

Zu 2. Etwas komplexer und vielschichtiger anwendbar sind isolierte ganze Herzen. Das älteste Präparat dieser Art ist das Froschherz (nach Straub), das allerdings nur mehr relativ selten Verwendung findet. Einflüsse von Ionen (Kalium) und von Herzglykosiden lassen sich, besonders im toxischen Bereich, gut demonstrieren.

Eine wesentlich umfangreichere Aussage gestattet jedoch das isolierte *Säugetierherz*. In der ursprünglichen Form nach Langendorff wird nach der Tötung eines Labortiers das Herz entnommen. Sodann werden die Koronargefäße über eine Aortenkanüle mit einer Nährlösung durchströmt. Auf diese Weise bleibt das Herz über Stunden funktionsfähig und kontrahiert rhythmisch. Frequenz sowie Kontraktionskraft des Herzens und Durchfluß durch die Koronargefäße können gemessen werden. Diese Anordnung dient keinesfalls nur routinemäßigen Prüfungen von Pharmaka, sondern wird laufend in der Grundlagenforschung eingesetzt. Ein Beispiel aus neuerer Zeit soll dies erläutern: Das isolierte Meerschweinchenherz ist hervorragend geeignet, die Aufklärung der Mechanismen anaphylaktischer Reaktionen voranzutreiben. Völlig neue Impulse für die tiefergehende Erforschung dieser Prozesse tauchten durch die Entdeckung der Leukotriene auf. Diese sind körpereigene Stoffe, die bei allergischen Prozessen gebildet werden und z. B. eine Verengung der Luftwege (bei Asthma) bewirken und an der anaphylaktischen Herzreaktion beteiligt sind. Letztere ist durch eine starke Verengung der Herzkranzgefäße, Abnahme der Kontraktionskraft und das Auftreten von Arrhythmien gekennzeichnet. Unter bestimmten Bedingungen (z. B. Sensibilisierung) läßt sich die Reaktion im isolierten Meerschweinchenherzen auslösen. Histamin, Leukotriene und andere Stoffe, die in großen Mengen rasch gebildet werden, zeichnen für diese Erscheinungen verantwortlich. Beeinflussung der Bildung, Freisetzung und Wirkung der Vermittlerstoffe sowie der genaue Ablauf der Reaktion können mit diesem Präparat hervorragend untersucht werden.

Weitere Verbesserungen des Herzpräparates sind möglich. So kann man z. B. die Nährlösung über den linken Vorhof zuführen und die Herzleistung sowie den myokardialen Sauerstoffverbrauch messen. Darüber hinaus läßt sich die Zusammensetzung der Nährlösung verbessern, Vollblut oder Bestandteile des Blutes (Erythrozyten, Thrombozyten, Proteine) können verwendet werden.

Zu 3. Ausgezeichnet geeignet zur Untersuchung von Wirkungsmechanismen sind *isolierte Blutgefäße* wie z. B. Aorta (Ratte, Kaninchen), Mesenterialgefäße (z. B. Kaninchen), Herzkranzgefäße (Rind, Schwein) und verschiedene Blutgefäße des Menschen. Kontraktionen und Relaxationen, Mechanismen gefäßaktiver Stoffe, biochemische Prozesse, Interaktionen von Pharmaka und dergleichen mehr können untersucht werden. Die Bedeutung des Endothels (innerste, auskleidende Zellschicht der Gefäße) für die Wirkung endogener Stoffe sowie im Zusammenhang mit der Entstehung der Atherosklerose („Gefäßverkalkung“) oder der Einfluß bestimmter Fettsäuren auf die Gefäßfunktion stehen zur Zeit im Mittelpunkt des Interesses.

Zu 4. Neben dem isolierten Herzen sind auch andere Organe in Verwendung (z. B. Niere, Milz, Lunge, Hinterextremität, Ohr usw.), die einem frisch getöteten Tier entnommen und über eine Arterie mit Nährlösung perfundiert werden. Abnahme und Zunahme des Durchflusses oder des Perfusionsdrucks, Bildung und Freisetzung endogener Stoffe usw. können untersucht werden.

Zu 5. Einzelzellen von Gefäßen (Endothel- oder glatte Muskelzellen) sowie des Herzens lassen sich sehr gut für biochemische Untersuchungen der Reaktion von Einzelzellen heranziehen. Auch elektrophysiologische Experimente sind möglich, wie auf S. 99 eingehend beschrieben wird.

Zu 6. Hier gilt das gleiche wie für Punkt 5. Ganz besonders die Blutplättchenreaktionen und deren Bedeutung für verschiedene Gefäßkrankungen werden zur Zeit intensiv untersucht.

Zu 7. Wie von anderen Organen auch, werden Homogenate oder subzelluläre Teile bzw. Fraktionen für biochemische Experimente herangezogen.

Das Herz im intakten Organismus

Es steht außer Zweifel, daß mit den bisher beschriebenen Methoden nur unzureichende Daten über die Funktion des *Gesamtorganismus* sowie die Wirkung von *Medikamenten* in diesem *Gesamtorganismus* erfaßbar sind. Es ist daher vollkommen falsch anzunehmen, daß man durch Untersuchungen an isolierten Organen die Stellung des Herzens und der Blutgefäße im *Zusammenspiel* mit den anderen Organen und seiner Steuerung durch das Nervensystem richtig einschätzen könnte.

Das Herz und die Blutgefäße unterliegen, wie alle anderen Organe im Organismus, einer permanenten Kontrolle. Dadurch wird gewährleistet, daß die Herzfunktion an die jeweiligen Erfordernisse anderer Organe angepaßt wird. Man kann sich das Herz somit als eine Pumpe in einem geschlossenen, verzweigten Schlauchsystem vorstellen. Sowohl die Pumpe, d. h. das Herz, als auch die Schlauchsysteme, d. h. die Gefäße, können durch mehrere *Regelkreise* Rückmeldungen von den Organen, die auf die Blutversorgung angewiesen sind, bekommen. Diese Rückmeldung erfolgt einerseits über das Nervensystem, andererseits über den Blutweg. Über das Nervensystem kann sowohl die Herzfrequenz, d. h. die Schlagzahl pro Minute, als auch die Herzleistung, d. h. die pro Schlag geförderte Menge an Blut gesteigert oder gesenkt werden. Weiterhin wird durch die nervöse Kontrolle der Gefäße die in verschiedene Gebiete einströmende Blutmenge reguliert. Auch über das Blut können von diesen Organen Rückmeldungen sowohl an das Herz als auch an die Gefäße erfolgen. Hier greift eine Vielzahl von körpereigenen Stoffen ein, die in verschiedenen Geweben oder Organen gebildet werden und Herzfrequenz, Herzfunktion und Gefäßdurchmesser beeinflussen.

Wenn man die Zusammenhänge kennt, wird ohne Schwierigkeiten ersichtlich, daß jede Aussage über das Herz-Kreislauf-System nur dann volle Gültigkeit für den Menschen besitzt, wenn die Untersuchungen am intakten Gesamtorganismus, d. h. am intakten Versuchstier erhoben werden. Dies gilt sowohl hinsichtlich der normalen physiologischen Regulation als auch hinsichtlich der Funktion unter krankhaften Veränderungen des Herzens. In Analogie dazu ist auch die Austestung von Pharmaka nur dann sinnvoll, wenn sie in einer dem Krankheitszustand ähnlichen Situation, jedoch bei vollem Erhalt der Regelsysteme erfolgt. Aus den oben angestellten Überlegungen ist auch abzuleiten, daß nicht nur die Intaktheit, sondern auch die Ausgangslage des Herz-Kreislauf-Systems für derartige Untersuchungen von eminenter Bedeutung ist. Stoffe, die die Reaktionsbereitschaft des Herzens oder auch der Gefäße beeinflussen, stellen somit Störfaktoren sowohl bei der Erstellung physiologischer Zusammenhänge als auch bei der klinik-relevanten Austestung von kreislaufaktiven Pharmaka dar. Auch durch Narkose werden sowohl die Ruhefunktion des Herzens als auch jene der Gefäße beeinflußt und darüber hinaus die Funktion der Regelkreise deutlich abgeschwächt.

Das Bestreben jeder modernen Herz- und Kreislaufforschung muß daher dahin gehen, daß sowohl die Analyse von pathophysiologischen Zusammenhängen als auch die Austestung von Medikamenten unter klinisch-relevanten pathophysiologischen Bedingungen und *nach Möglichkeit* im Wachzustand des Tieres durchgeführt werden. Selbstverständlich muß das Tier völlig frei von Scheu oder Angst sein, was durch

Training erzielt wird und absolute Voraussetzung für eine relevante Aussage der Untersuchung ist. Für die Belastung, die den Versuchstieren im wachen Zustand zuzumuten ist, kann man als Grundregel annehmen, daß *alles was beim Menschen ohne Narkose durchgeführt wird, auch dem Tier zumutbar ist*. Dies wären sicherlich alle nicht-invasiven Meßmethoden, das heißt Herzkreislaufanalysen, die mit Meßsonden von außerhalb des Organismus erfolgen. Hinzu kommen aber auch invasive Methoden wie Einstiche in Blutgefäße sowie Katheteruntersuchungen, die zur Messung der Herzfunktion und der Druckverhältnisse in den Gefäßen notwendig sind. Mit diesen Untersuchungsmethoden, die den klinischen Methoden entsprechen, welche bei der Kreislaufdiagnostik oder zur Überwachung eines Patienten auf der Intensivstation entsprechen, können Einflüsse von Wirkstoffen auf Blutdruck, Herzfrequenz, Herzleistung und desgleichen erforscht werden.

Es gibt natürlich auch viele Befürworter der sogenannten Computersimulation. Man geht dabei davon aus, daß der Computer die Grundfunktionen des Organismus gespeichert hat und zum Beispiel die Auswirkung einer Blutdrucksenkung durch ein Medikament auf die Durchblutung verschiedener Organe angeben kann. Dies ist prinzipiell möglich, hat aber keinerlei klinik-relevanten Aussagewert, da der Computer nur jenes Wissen besitzt, das ihm vom Benutzer eingegeben wurde und darüber hinaus nicht unterscheiden kann, warum z. B. der Blutdruck abfällt. Für die Lehre ist dieses Verfahren jedoch durchaus sinnvoll. Die komplizierte Interaktion verschiedenster Meldesysteme mit dem Herz-Kreislauf-System kann aber in keinem Fall von einem Computer übernommen werden, sie kann nur anhand von bereits im Tierversuch oder beim Menschen erhobenen Daten nachvollzogen werden (siehe S. 124).

Kleine Feinde – große Gefahren

Chemotherapeutische Forschung an Tieren

H. OBENAU und J. G. MEINGASSNER

In den letzten Jahrzehnten wurde auf dem Gebiet der Chemotherapie Großartiges geleistet. Den Ärzten stehen heute zahlreiche Chemotherapeutika zur Verfügung, die aus dem therapeutischen Repertoire nicht mehr wegzudenken sind. Im Kampf mit den Erregern von Infektionskrankheiten, also jenen „kleinen Feinden“ von Mensch und Tier, die als Parasiten, Pilze, Bakterien oder Viren oft zu schweren, tödlichen und ansteckenden Krankheiten führen, wurde damit ein großer Erfolg erzielt (Abb. 10).

Die Bekämpfung von Infektionskrankheiten war einerseits durch *Immunisierungen* im Sinne einer Prophylaxe, etwa gegen Pocken oder

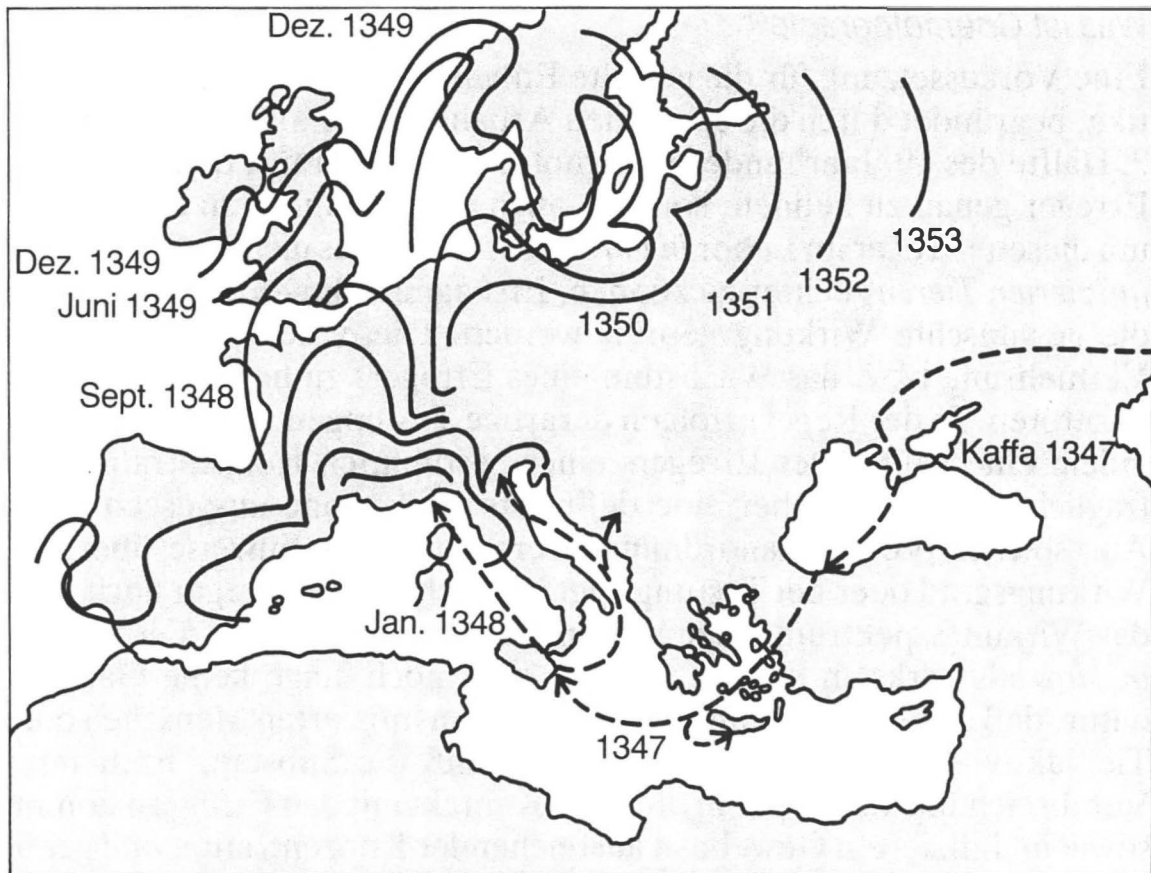


Abb. 10 Die Pest reist durch Europa. Im Januar 1348 in Sizilien, im Dezember 1349 im Norden von Norwegen. Die Erreger der Pest (*Pasteurella pestis*) leben in Flöhen von Ratten. Ratten mit infizierten Flöhen sind die Voraussetzung für die Ansteckung des Menschen. Sie müssen in seiner engsten Umgebung vorhanden sein. Der an Pest erkrankte Mensch steckt andere Menschen direkt an. In einer Zeit, in der Schiff und Pferd die schnellsten Transportmittel darstellten, zog die Pestepidemie in drei Jahren durch ganz Europa und hinterließ entvölkerte Landstriche.

In einer Zeit, in der ein buntes Völkergemisch von 50 Millionen Menschen gleichzeitig eng gedrängt in Flugzeugen sitzt, wird einem der Wert von Hygiene, Infektprophylaxe, Impfung und Chemotherapie kaum mehr bewußt. Noch viel weniger erfaßt man aber die Tatsache, daß diese Sicherheit des Menschen nur der tierexperimentellen Chemotherapie-Forschung zu verdanken ist.

Poliomyelitis, andererseits durch die Entwicklung von synthetischen oder antibiotischen Substanzen erfolgreich, die sich wegen ihrer keimtötenden oder keimwachstumshemmenden Wirkung zur *Chemotherapie* oder *Chemoprophylaxe* eignen. Letzteres Prinzip hat sich vor allem bei der Bekämpfung von Infektionen durch Bakterien, Pilze oder Parasiten bewährt und findet seinen Ausdruck in einer großen Palette hochwirksamer, überwiegend gut verträglicher Präparate. Bei parasitären Infektionen, wie z. B. der Malaria, bietet die Elimination der Überträger (Mücken) eine zusätzlich wirksame Maßnahme, das Infektionsrisiko auszuschalten.

Was ist Chemotherapie?

Eine Voraussetzung für die gezielte Entwicklung von Chemotherapeutika, begründet durch die epochalen Arbeiten von PAUL EHRLICH in der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts, beruht nicht nur darauf, den jeweiligen Erreger genau zu kennen, sondern auch ein Verfahren zu entwickeln, um diesen Erreger im Labor *in vitro*, oder wenn dies nicht möglich ist, *in infizierten Tieren* züchten zu können. Erst damit können Substanzen auf die gewünschte Wirkung geprüft werden. Diese zielt darauf ab, die Vermehrung bzw. das Wachstum eines Erregers zu hemmen oder ihn abzutöten. In der Regel erfolgen derartige Testungen zunächst *in vitro*, indem eine Kultur des Erregers einer bestimmten Konzentration der fraglichen Substanz über eine definierte Zeitspanne ausgesetzt wird. Aus solchen Versuchsanordnungen ergeben sich Hinweise über den Wirkungsgrad oder bei Testung gegen verschiedene Erreger auch über das Wirkungsspektrum einer Verbindung. Wenn sich eine Verbindung *in vitro* als wirksam erweist, ist dies aber noch lange keine Garantie dafür, daß diese Verbindung auch *in vivo*, im infizierten Menschen oder Tier aktiv ist. Dazu ist es notwendig, daß die Substanz nach ihrer Verabreichung im Körper in direkten Kontakt mit den Erregern kommt sowie im infizierten Gewebe in ausreichender Konzentration und genügend lang verfügbar ist, um die Erreger abzutöten oder sie in ihrer Vermehrung zu hemmen. Oft jedoch versagen *in vitro* hochaktive Verbindungen bei experimentellen Versuchen *in vivo*, weil die Resorption nur mangelhaft erfolgt, ihre rasche Inaktivierung durch Um- oder Abbau eintritt, die Substanz zu schnell ausgeschieden oder an wirtseigenen Gewebsstrukturen gebunden wird, was zur Folge hat, daß sie im Infektionsgebiet keine ausreichende Konzentration erreicht. Als weiterer Unsicherheitsfaktor kommt dazu, daß die Wachstumsvoraussetzungen für Erreger in Körperflüssigkeiten und Geweben anders als in künstlichen Nährmedien sind. Daraus wird verständlich, daß es unverantwortlich wäre, Testsubstanzen, auch wenn sich diese in noch so ausgeklügelten molekularbiologischen und mit Computerprogrammen unterstützten *In-vitro*-Testsystemen als mögliche Chemotherapeutika erweisen, ohne vorhergehende Prüfung in Tierversuchen, an oft lebensbedrohlich erkrankten Patienten zu testen.

Für derartige Testungen dienen Labortiere, an denen die Substanz unter ähnlichen Bedingungen, wie sie beim Menschen zu erwarten sind, untersucht werden. Die verlässlichste Voraussage für eine Wirkung am Menschen ist dann gegeben, wenn es gelingt, Labortiere mit dem Erreger zu infizieren, der für den Menschen infektiös ist und die experimentelle Infektion zu einem Krankheitsbild führt, das der menschlichen Krankheit weitgehend entspricht. Überdies soll die Behandlungsart, die für den Menschen vorgesehen ist, auch beim Tier zur Heilung führen. Darüber hinaus sollten physiologische Gegebenheiten des La-

bortieres bezüglich Resorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung des Wirkstoffes, soweit dies aus Analogieschlüssen überhaupt möglich ist, denen des Menschen weitgehend entsprechen. Infektionsmodelle mit Erregern, die für Menschen und Tiere gleichermaßen infektiös sind, bieten in der Regel keine Schwierigkeiten.

Es gibt jedoch zahlreiche Erreger, die zwar für den Menschen infektiös sind, aber nur bei einzelnen Infizierten unter gewissen, oft unbekanntem Umständen zu Erkrankungen führen. In diesen Fällen ist es nicht einfach, derartige Krankheitszustände an Labortieren zu erzeugen. Nicht zuletzt ist oft die richtige Wahl einer bestimmten Versuchstierart zielführend. Es gibt aber auch Beispiele dafür, daß man nicht umhinkommt, statt mit humanpathogenen Erregern mit Erregern zu arbeiten, die eine der menschlichen Infektion entsprechenden Krankheit bei Versuchstieren verursachen. Selbstverständlich hängt die Qualität eines Tierversuches auch vom Grad seiner Standardisierung und der Reproduzierbarkeit von Meßergebnissen ab.

Auf diese Art wurde die Entwicklung von zahlreichen wertvollen Chemotherapeutika ermöglicht, wie etwa der antibakteriell wirksamen Sulfonamide, Penicilline und Cephalosporine, der Pilzmittel Amphotericin B und Ketoconazol, der Antiparasitika Resorchin, Ivermectin oder Praziquantel und des antiviral wirksamen Virazols. Trotz dieser großen Erfolge ist es verfehlt zu glauben, daß die Entwicklung von Chemotherapeutika eine abgeschlossene Sache ist. Es bedarf nach wie vor großer wissenschaftlicher Anstrengungen zur Entwicklung neuer Chemotherapeutika. Zu geringe Wirksamkeit bestimmter Präparate oder die Tatsache, daß Infektionserreger im Laufe der Zeit eine Arzneimittelunempfindlichkeit entwickeln oder überhaupt weder durch verfügbare Medikamente noch durch Impfstoffe zu bekämpfen sind, wie etwa die Erreger von AIDS, erfordern die Suche nach neuen Präparaten.

Die Prüfung eines Chemotherapeutikums am Tier umfaßt ferner alle Sicherheitsuntersuchungen (s. S. 48 u. 65–68), die man bei allen Arzneigruppen machen muß. Man darf nämlich nicht übersehen, daß die in den menschlichen oder tierischen Organismus eingebrachten Chemotherapeutika nicht nur den Krankheitserreger abtöten, sondern auch Funktionen des „Wirtsorganismus“ beeinflussen können. Viele *in vitro* hervorragend aktive Verbindungen zeigten sich schon in den ersten Verträglichkeitsprüfungen am Tier als zu toxisch und mußten verworfen werden. Wie aber sollte man dies ohne chronische Toxizitätstestung am ganzen Tier erkennen können, bevor man zur klinischen Erprobung schreitet?

Ein eindrucksvolles Beispiel für die nach wie vor gegebene Notwendigkeit, neue Präparate gegen verschiedenste Erreger zu entwickeln, bietet die Prophylaxe und Therapie der Malaria.

Ein Beispiel: Malariatherapie und -prophylaxe

Lange bevor man ahnen konnte, daß Malaria nicht durch giftige Ausdünstungen der Sümpfe (mal aria = schlechte Luft), sondern durch Mikroorganismen hervorgerufen wird, die durch den Stich einer Mücke in das Blut des Menschen gelangen, wußte man bereits von der therapeutischen und prophylaktischen Wirkung von Chinin. Die spanischen Eroberer Mittelamerikas erfuhren von den dort lebenden Eingeborenen über die Heilkraft der Chinarinde. Die Kolonisierung tropischer und subtropischer Regionen rund um die Welt zeigte die unglaublich weite Verbreitung dieser Seuche, unter der hunderte Millionen Menschen litten. Nur durch ständige Chinineinnahme konnten sich die weißen Kolonisatoren dagegen schützen. Chinarindenbäume wurden heimlich nach Südostasien ausgeführt, Plantagen angelegt, um den steigenden Chininbedarf zu decken – ein Teil der Medizingeschichte, der sich wie ein Kriminalroman liest. Der Franzose LAVERAN entdeckte die Malariaplasmodien, die Briten ROSS u. MANSON ihre Übertragung durch Mücken, und dem Italiener GRASSI waren die ersten hygienischen Maßnahmen zu ihrer Bekämpfung zu verdanken.

EHRlich u. GUTTMANN zeigten mit dem 1891 publizierten Versuch einer erfolgreichen Behandlung von zwei an Malaria erkrankten Patienten mit Methylenblau erstmals die *prinzipielle Möglichkeit* einer kausalen Therapie von Infektionskrankheiten durch chemische Verbindungen. Trotz aller Fortschritte und zwischenzeitlicher Erfolge seit diesen Anfängen der Chemotherapie stellt die Malariabekämpfung jedoch nach wie vor ein dringliches Problem dar. Die Wirksamkeit verfügbarer Medikamente geht verloren, weil Plasmodium-falciparum-Stämme, die Erreger der schlimmsten Malariaform, gegen diese resistent werden. Auch gibt es keine wirksamen Schutzimpfungen.

An diesem Beispiel läßt sich auch die Bedeutung von Infektionsmodellen und deren Beitrag zur Entwicklung von Chemotherapeutika eindrucksvoll demonstrieren (Abb. 11). Zur Erläuterung: Die Übertragung der Plasmodien auf den Menschen erfolgt von infizierten weiblichen Anopheles-Stechmücken während des Blutsaugens (Abb. 11). Sporozoite gelangen mit dem Speichel der Mücke ins menschliche Blut und mit diesem in die Leber, wo sie sich in einer präerythrozytären Phase in Gewebsschizonten zu Merozoiten vermehren. Diese Merozoite dringen in der Folge in rote Blutkörperchen ein, wo sie wiederum Schizonten (Blutschizonte) bilden und sich neuerlich in Merozoite teilen. Damit setzt eine die Fieberschübe verursachende Kettenreaktion ein, denn die aus aufbrechenden Erythrozyten freiwerdenden Merozoite befallen in wiederholter Folge wiederum rote Blutkörperchen (erythrozytäre Phase). Schließlich differenzieren sich einzelne Merozoite zu Gametozyten, die von blutsaugenden Moskitos aufgenommen und dann zu Sporozoite werden, womit sich der Übertragungszyklus schließt.

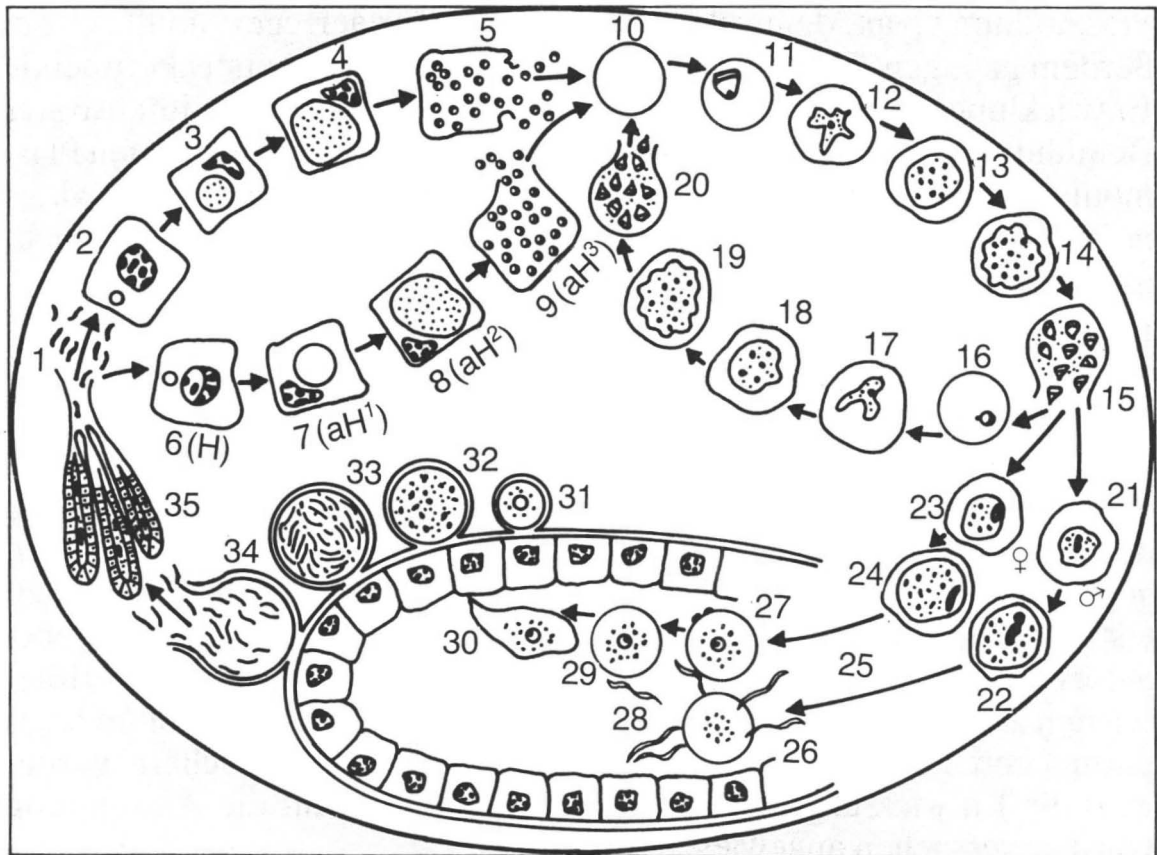


Abb. 11 Entwicklung von *Plasmodium vivax* (aus W. Peters, W. H. G. Richards: Antimalarial Drugs I, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 68/I. Springer, Berlin 1984).

1–24 Entwicklungsstadium im Menschen, 25–35 Entwicklungsstadien in der Anophelesmücke, 1: Sporozoite aus der Speicheldrüse der Mücke, 2–5 bzw. 6–9: präerythrozytäre Phasen in Leberzellen, 2–4: Bildung von exoerythrozytären Schizonten, 5: reifer Gewebsschizont mit austretenden Merozoiten, 6–9: Bildung von Hypnozoiten, 10: Befall von Erythrozyten durch Merozoiten bzw. aktivierten Hypnozoiten, 11–14: Bildung von erythrozytären Schizonten, 15: reifer Blutschizont mit austretenden Merozoiten, 16–20: wiederholte Merozoitenbildung in Blutschizonten, neuerlicher Befall von Erythrozyten durch Merozoiten, 21–24: Bildung von Mikro- und Makrogametozyten, 25–35: Bildung von Gameten, Zygoten, Oozysten und infektiösen Sporozysten.

Es liegt auf der Hand, daß ein medikamentöser Eingriff in diesen komplexen Entwicklungszyklus nicht einfach ist. Dazu kommt noch, daß es vier verschiedene Malariaerreger des Menschen gibt, die sich in bestimmten Entwicklungsstufen unterscheiden und überdies auf Arzneimittel unterschiedlich reagieren. Zur Unterbrechung des Entwicklungszyklus bedarf es daher – soweit es die Entwicklung im Menschen betrifft – wirksamer Präparate, die entweder kausal prophylaktisch die Parasiten abtöten, bevor sie sich in den Blutkörperchen vermehren, oder die Vermehrung in den Erythrozyten bzw. die Reifung zu Gametozyten verhindern (Blutschizontozide bzw. Gametozide). Im Fall von

Plasmodium vivax, dem zweitwichtigsten Malariaerreger, müßte es außerdem gelingen, in der Leber monate-, ja jahrelang versteckt ruhende Entwicklungsstadien (sog. Hypnozoite) zu treffen. Trotz intensivster Bemühungen ist es bislang nicht gelungen, von humanpathogenen Plasmodien den im menschlichen Körper ablaufenden Entwicklungszyklus *in vitro* zu reproduzieren. Lange Zeit war es nicht einmal möglich, asexuelle intraerythrozytäre Stadien über längere Zeit zu kultivieren.

Um so sensationeller waren die von W. TRAGER, J. B. JENSEN u. J. D. HAYNES 1976 publizierte Methoden einer kontinuierlichen Züchtung der in roten Blutkörperchen existierenden Formen (Blutschizonten) von Plasmodium falciparum. Damit war man erstmals für *In-vitro*-Untersuchungen von infizierten Blutspendern unabhängig und konnte daran gehen, chemische Verbindungen in großem Maßstab *in vitro* gegen Blutschizonten des für den Menschen gefährlichsten Erregers zu testen oder Material für Immunisierungsversuche zu gewinnen. Trotz dieses Fortschrittes, der in den letzten Jahren durch Ansätze der erfolgreichen Züchtung weiterer Entwicklungsstadien von Plasmodium falciparum und Plasmodium vivax in Gewebekulturen bereichert wurde, wird die Entwicklung neuer Präparate wie bisher auf die Anwendung von Tierversuchen angewiesen sein.

Anfänglich bediente man sich Vogel malaria-infizierter Tauben, Hühner oder Wellensittiche für Substanzprüfungen. Doch mit der 1948 gemachten Entdeckung, daß auch freilebende Nagetiere an Malaria erkranken können, wurden bald Mäuse, Ratten oder Hamster, die man mit Erregern der Nagetier malaria infizierte, den Vögeln vorgezogen, weil sich Erreger der Malaria von Vögeln und Säugern in ihrer Entwicklung doch erheblich voneinander unterscheiden und Nager dem Menschen biologisch näher stehen als Vögel. Dies erklärt, warum Ergebnisse aus Untersuchungen an Vögeln nicht immer auf den Menschen übertragbar waren. Der große experimentelle Fortschritt der Verwendung von Nagetieren bestand darin, daß die experimentelle Erkrankung dem Verlauf der Plasmodium-falciparum-Infektion des Menschen sehr ähnelt und daß es auch bald danach gelang, den vollständigen Entwicklungszyklus im Labor, d. h. die Übertragung der Malaria von der Mücke auf die Maus und umgekehrt, zu etablieren. Damit war es möglich, Versuchsanordnungen zu konzipieren, die eine differenzierte Prüfung von Substanzen auf ihre Eignung zur Bekämpfung der verschiedenen Entwicklungsstadien der Malariaerreger erlaubten. Diese Testsysteme führten zur Entwicklung einer Reihe von Präparaten, was zur Annahme verleitete, das Problem der Prophylaxe und Therapie der Malaria sei gelöst, ja man glaubte nach anfänglichen Erfolgen sogar überhaupt an eine Ausrottung.

Doch in den 60er Jahren erfolgte die Ernüchterung. Nicht nur, daß Moskitos eine Resistenz gegen verschiedenste Insektizide entwickelt

hatten, auch Stämme von *Plasmodium falciparum* traten auf, die gegen Resochin, dem wichtigsten und meistverwendeten Präparat unempfindlich wurden. Die inzwischen in allen Malariagebieten nachgewiesene Resochinresistenz wurde zu einer neuen Herausforderung der medizinischen Forschung. Bemühungen, neue wirksame Präparate oder Möglichkeiten der Schutzimpfung zu finden, führten auch zu neuen Testmodellen. Man entdeckte, daß Nachtaffen und Totenkopffaffen mit *Plasmodium falciparum* und *Plasmodium vivax* infiziert werden können und man damit Möglichkeiten hat, die direkte Testung von Substanzen an den wichtigsten humanpathogenen Erregern *in vivo* vorzunehmen und andererseits Immunisierungsversuche in Angriff zu nehmen. In den letzten Jahren wurden die Präparate Fansidar und Mefloquin entwickelt und zur Anwendung gebracht. Doch bereits nach kurzer Zeit wurden Malariaerreger aus Patienten isoliert, die gegenüber Fansidar resistent geworden waren. Auch mit dem Auftreten resistenter Stämme gegen das zweite Präparat ist inzwischen zu rechnen, weil man in Tierversuchen nachweisen konnte, daß Parasiten, welche gegen Mefloquin unempfindlich werden, gleichzeitig eine verminderte Empfindlichkeit gegen andere Präparate entwickeln. Der Kampf gegen diese Seuche scheint somit der ständigen Entwicklung neuer Präparate zu bedürfen. Es ist wie ein ständiger Zweikampf, in dem abwechselnd der Mensch durch ein neues Präparat und dann wieder der Parasit durch die Entwicklung einer Resistenz dagegen punktet. Dabei ist der Tierversuch von unersetzlichem Wert, denn er erlaubt, wie erwähnt, die Entwicklung „im Feld“ vorwegzunehmen. Durch die wiederholte Unterdosierung infizierter Tiere entwickeln die Parasiten erfahrungsgemäß eine Resistenz. Dadurch ist es möglich, noch bevor ein Medikament seine breite Anwendung am Menschen findet, bereits ein Nachfolgepräparat zu suchen, von dem gezeigt werden kann, daß es gegen Stämme wirkt, die eine Resistenz gegenüber dem Vorgänger entwickelt haben.

Es wäre wünschenswert, durch die Entwicklung eines wirksamen *Impfstoffes* dem ständigen Zugzwang der Medikamentensuche auszuweichen. Trotz intensivster Bemühungen und des Einsatzes modernster Techniken wie der Zellfusion zur Herstellung monoklonaler Antikörper oder der Gentechnik zeichnet sich ein praktischer Erfolg noch nicht am Horizont ab.

Wie das Beispiel Malaria zeigt, sind Tierversuche also eine unabdingbare Voraussetzung für chemotherapeutische Fortschritte. Ohne Tierversuche ist die Entwicklung neuer Chemotherapeutika nicht möglich. Aber es ist nicht mehr nur der Tierversuch allein, sondern die steigende Zahl neuer Verfahren der Züchtung von Erregern *in vitro* oder in der Gewebekultur, welche schon vor dem Tierversuch eine Selektion der untersuchten Verbindungen erlaubt. Dadurch beschränken sich Tierversuche auf viel weniger und aussagekräftigere Modelle.

Wer heute risikofrei in ein Malariagebiet auf Urlaub fährt, sollte daran denken, wem er dies verdankt – nämlich nicht nur Forschern, sondern auch ihren Versuchstieren. Vielleicht erkennt er sogar, daß die dort ständig lebenden Bewohner ohne Chemoprophylaxe nicht existieren könnten.

Literatur

- Bruce-Chwatt, L. J.: Malaria, the growing medical and health problem. *Drugs exptl. clin. Res.* 11 (1985) 899–909
- Garnham, P. C. C.: The present state of malaria research: a historical survey. *Experimentia* 40 (1984) 1305–1310
- Peters, W., W. H. Richards: Antimalarial Drugs, vol. I, II. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Band 68/I, II. Springer, Berlin 1984
- Wagner, W. H.: Malariabekämpfung: Chemotherapie und Immunprophylaxe. 1., 2. und 3. Mitteilung. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 36 (1986) 1–9, 163–175, 409–415

Sicherheit für Gesunde – Therapie für Kranke

Krebsforschung

R. SCHULTE-HERMANN, W. PAUKOVITS

In den Ländern der industrialisierten Welt ist Krebs zu einer der häufigsten Todesursachen geworden. Statistisch gesehen ist jeder fünfte Todesfall durch Krebs verursacht. Der Kampf gegen den Krebs muß im wesentlichen auf zwei Gebieten geführt werden:

1. Schutz gegen krebsauslösende Faktoren,
2. Behandlung und Heilung der Krebskrankheit.

Ein wirksamer Schutz vor krebsauslösenden Faktoren setzt voraus, daß wir diese zuverlässig identifizieren können. Wie schwierig die Erkennung solcher Faktoren sein kann, ist dem Laien meist nicht bekannt. Für weite Teile der Öffentlichkeit scheint bereits festzustehen, daß die „Vergiftung“ unserer Nahrung und unserer Umwelt mit zahlreichen synthetisch hergestellten Chemikalien für viele Krebserkrankungen verantwortlich ist. Sind also die Schädlingsbekämpfungsmittel, die Antibiotika, die Düngemittel, die Hormone usw., deren Nachweis in Lebensmitteln, Boden, Wasser, Luft immer wieder alarmierende Berichte in den Medien veranlaßt, sind diese Substanzen, denen wir doch weitgehend unser heutiges Dasein ohne Hunger und Seuchen verdanken, verantwortlich für die erschreckend große Krebshäufigkeit? Ist Krebs der Preis, den wir für unser Wohl-Leben bezahlen müssen? In diesem Kapitel soll dargestellt werden, wie die Wissenschaft diese Frage zu beantworten sucht, und wieweit Tierexperimente dabei notwendig oder durch andere Methoden ersetzbar sind.

Es steht heute außer Frage, daß zwar Erbanlagen bei gewissen Krebser-

krankungen eine wichtige Rolle spielen können, daß aber für die Mehrzahl der menschlichen Krebserkrankungen in der Tat *exogene* Faktoren die wesentliche krebsauslösende („kanzerogene“ oder „karzinogene“) Funktion haben. Unter diesen sind bestimmte chemische Substanzen sowie Strahlen (radioaktive Strahlen und der ultraviolette Anteil des Sonnenlichts) bei Mensch und Tier einwandfrei als krebserzeugend erwiesen; auch bestimmte Viren sind im Versuchstier und (wahrscheinlich) beim Menschen kanzerogen. Wenn man sich vor Augen führt, daß bisher etwa 7 Mill. verschiedene chemische Substanzen synthetisiert wurden, von denen etwa 60000 praktisch angewendet werden und damit auf Mensch und Umwelt einwirken können, so wird der Umfang der Probleme deutlich, vor denen insbesondere der Toxikologe steht. Ein ähnlich großes und bisher noch kaum erschlossenes „Reservoir“ chemischer Substanzen bietet die Natur.

Für die Beurteilung des karzinogenen (und des übrigen toxischen) Potentials einer Substanz ist es unerheblich, ob sie vom Chemiker erfunden wurde oder natürlichen Ursprungs ist. Noch immer halten Naturstoffe den „Giftigkeitsrekord“; z. B. ist das Gift Aflatoxin, ein Schimmelpilz-Produkt, das in Ländern mit unzureichender Lebensmittelhygiene und -überwachung häufig in Lebensmitteln enthalten ist und das in Versuchstier und (wahrscheinlich) Mensch Leberkrebs hervorrufen kann, stärker wirksam als das sog. „Supergift“ Dioxin (2, 3, 7, 8-TCDD). Auch das Cycasin, Bestandteil von Mehl, das aus den Früchten bestimmter Palmen (*Cycas*) hergestellt wird, ist ein Kanzerogen, das zur Häufung von Leberkrebs in einigen tropischen Ländern beitragen könnte. Oder man denke an die Osterluzei (*Aristolochia*) aus unserer heimatischen Pflanzenwelt, deren Extrakte als Arzneimittel verwendet wurden, bis man vor einigen Jahren an Ratten eine starke magenkrebserzeugende Wirkung beobachtete.

Welche Verfahren stehen nun zur Verfügung, um krebsauslösende Faktoren zu identifizieren? Das älteste Verfahren besteht in epidemiologisch-statistischen Untersuchungen. Dabei versucht man, Beziehungen zwischen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten sowie beruflicher Tätigkeit einerseits und der Häufigkeit bestimmter Krebserkrankungen andererseits aufzudecken. So wurde bereits vor über 200 Jahren die krebserzeugende Wirkung von Ruß und Teer bei Schornsteinfegern nachgewiesen; entsprechende Reinigungsvorschriften ließen den „Teerkrebs“ bei dieser Berufsgruppe in den folgenden Jahrzehnten verschwinden.

Bis heute konnten durch epidemiologische Untersuchungen 30 chemische Substanzen und Substanzgemische als Human-Karzinogene sicher identifiziert werden (International Agency for Research on Cancer, Lyon 1985). Jedoch sind die Möglichkeiten der Epidemiologie aus verschiedenen Gründen begrenzt:

1. Krebserkrankungen treten stets erst Jahre oder Jahrzehnte nach der Karzinogeneinwirkung auf, deren Art sich nach so langer Zeit oft nicht mehr eruieren läßt.
2. Krebserkrankungen beim Menschen haben praktisch niemals eine *einzelne* Ursache. Selbst Tabakrauch, das wichtigste eindeutig identifizierte Human-Karzinogen, führt nur bei einem geringen Prozentsatz der Raucher zu Krebs. Überhaupt führt die Einwirkung eines Karzinogens nicht unweigerlich zum Auftreten eines Krebses, sie erhöht nur das statistische Risiko. In diesem Sinne ist auch der Tabakrauch „nur“ ein „Risikofaktor“, der erst im Zusammentreten mit anderen solchen Faktoren zu der nur als Summeneffekt beobachtbaren statistischen Krebshäufigkeit führt. Risikofaktoren mit geringer Bedeutung lassen sich nur schwer auffinden.
3. Die Epidemiologie kann nur eine statistische Beziehung (Korrelation) zwischen Krankheitshäufigkeit und bestimmten Expositionen aufzeigen, die auch auf Zufall beruhen kann; ein Kausal-Zusammenhang läßt sich nur im Experiment nachweisen.

Die zweitälteste Erkenntnisquelle zur Identifizierung karzinogener Faktoren ist der Tierversuch. Soweit ausreichend untersucht, sind alle Human-Karzinogene auch in Versuchstieren als krebserzeugend nachzuweisen. Im Tierversuch sind karzinogene Wirkungen von einigen hundert weiteren Substanzen erkannt worden, in vielen Fällen noch rechtzeitig vor Anwendung dieser Substanzen. Ohne Zweifel haben wir dem Tierversuch (und den geopfertem Versuchstieren) zu verdanken, daß einige Katastrophen *nicht* eingetreten sind. Man denke an aromatische Amine wie Buttergelb, an Nitrosamine usw. Leider wurden die Ergebnisse von Tierversuchen nicht immer beachtet. So war die karzinogene Wirkung des Medikaments Diethylstilböstrol (DES, ein synthetisches Hormon mit östrogenen Wirkung) bekannt, dennoch wurde es noch 20 Jahre lang zur Verhinderung von Fehlgeburten bei Schwangeren eingesetzt, bis man bemerkte, daß die Kinder der behandelten Frauen Mißbildungen und Karzinome im Genitalbereich entwickelten.

Trotz des unbestreitbaren Wertes der Tierversuche wird bereits seit langem versucht, *in vitro* anwendbare Verfahren zur Erkennung karzinogener Substanzen zu entwickeln. Dafür sprachen neben den ethischen auch ganz handfeste praktische Gründe, nämlich die lange Dauer (3–4 Jahre) und der hohe Kostenaufwand des Tierversuchs (heute – 1986 – kostet eine Karzinogenitätsprüfung an Ratten oder Mäusen pro Substanz ca. 10 Mill. Ös oder 1,4 Mill. DM). Die Schwierigkeit, geeignete *In-vitro*-Tests zu entwickeln, liegt darin, daß eine Krebsgeschwulst am Ende eines jahrelangen, mehrstufigen und komplexen Prozesses entsteht, den man *in vitro* bisher nicht reproduzieren kann. Den einzigen Weg aus diesem Dilemma bietet die Grundlagenforschung, um die einzelnen molekularen und biologischen Ereignisse aufzuklären, die im

lebenden Organismus zur Umwandlung gesunder Zellen in Krebszellen führen. Erst wenn diese Ereignisse bekannt sind, kann man sie *in vitro* studieren und prüfen, ob sie durch bestimmte chemische Stoffe, Strahlen oder Viren beeinflußt werden.

Vielleicht der wichtigste Fortschritt der Krebs-Grundlagenforschung in den vergangenen Jahren besteht in der Erkenntnis, daß viele chemische Karzinogene, aber auch krebserzeugende Strahlen und manche Viren das Erbgut schädigen, also Mutationen erzeugen können (auch „gentoxische“ Wirkung genannt). Zu den daraufhin entwickelten *In-vitro*-Verfahren zur Erkennung gentoxischer Wirkungen gehört der nach seinem Erfinder benannte „Ames-Test“ (s. S. 96), in dem Mutationen an Bakterien nachgewiesen werden. In anderen Tests werden Hefe- oder Warmblüterzellen, aber auch Fliegen (*Drosophila*) benutzt. Wieder andere Prüfmethode beruhen auf dem Nachweis chemischer Veränderungen der Erbsubstanz (DNS) wie Molekülbrüchen, Karzinogenbindung usw. Am Rande sei bemerkt, daß auch der Ames-Test und andere *In-vitro*-Verfahren nicht ohne tierisches Material, nämlich Enzympräparationen aus Leber, auskommen, da die meisten karzinogenen Substanzen das Erbgut erst nach einer enzymkatalysierten „Aktivierung“ schädigen können.

Leider erwies sich bald, daß alle diese Tests auf gentoxische Wirkungen karzinogene Substanzen *nicht* mit Sicherheit erkennen lassen. Kürzlich hat die „International Commission for Protection against Environmental Mutagens and Carcinogens“ die Zuverlässigkeit der Gentoxizitätstests als Indikatoren für Karzinogenität an den 280 Chemikalien überprüft, von denen genügend Informationen vorliegen. Es ergab sich eine „Trefferquote“ von 80%. Auch die meisten Humankarzinogene sind zugleich mutagen und somit in diesen Tests nachweisbar, doch gibt es einige wichtige Ausnahmen, z.B. das bereits erwähnte DES sowie Asbest. Zweifellos stellen also die Gentoxizitätstests einen wichtigen Fortschritt auf dem Weg dar, auf Versuche am lebenden Tier (und auf Erfahrungen an Menschen) zu verzichten, doch sind sie allein offenkundig nicht geeignet, uns zuverlässig vor krebserzeugenden Substanzen zu warnen.

Ein weiterer Durchbruch schien erreicht, als es gelang, kultivierte, nicht-maligne Zellen durch Karzinogene *in vitro* in Krebszellen umzuwandeln (zu „transformieren“). Leider sind jedoch bis heute die „Zelltransformationstests“, im Prinzip das „Ei des Kolumbus“, technisch schwierig, langwierig und wenig zuverlässig; die „Treffer-Quote“ liegt noch niedriger als diejenige der Gentoxizitätstests. Hier wird noch viel Arbeit, Zeit und Geld investiert werden müssen. Nach wie vor ist eine tumorerzeugende Substanz nur dadurch zu definieren, daß sie eben einen Tumor erzeugt, und dieser Nachweis muß im Tierversuch erbracht werden.

Diese unbefriedigende Situation führte dazu, der mehrstufigen, komplexen Natur der Krebsentstehung stärker Rechnung zu tragen. Tierexperimente und Beobachtungen beim Menschen zeigen, daß bestimmte Substanzen die Entwicklung von Krebsvorstadien oder von „ruhenden“ Krebszellen zur manifesten Erkrankung fördern („promovieren“) können, ohne für sich allein Krebs zu erzeugen. Da Krebsvorstadien wahrscheinlich relativ häufig sind, könnte auch die Exposition gegenüber solchen tumorpromovierenden Substanzen zu Krebs führen. Es hat sich daher die Erkenntnis durchgesetzt, daß chemische Substanzen auch auf tumorpromovierende Wirkungen geprüft werden müssen. Die Frage ist allerdings: Wie? Man weiß bisher nur wenig über die Wirkungsweise promovierender Substanzen. Einigermaßen zuverlässige *In-vitro*-Tests gibt es daher trotz großer Anstrengungen noch nicht. Bis heute steht nur der Tierversuch als Instrument zur Verfügung. Allerdings zeichnet sich hier ein deutlicher Fortschritt ab: man beginnt, die Wirkung von Tumor-Promotoren am Wachstum von Tumor-*Vorstadien* und nicht mehr an der Entstehung bösartiger Geschwülste abzulesen. Dies erfordert zwar einen höheren Arbeitsaufwand; weil jedoch Tumor-Vorstadien viel zahlreicher auftreten als Tumoren und somit die statistische Sicherheit des Ergebnisses zunimmt, wird eine drastische Reduktion des Bedarfs an Versuchstieren möglich (auf ca. 20% des Bedarfs einer „normalen“ Karzinogenitätsstudie). Eine *Verminderung* der Zahl der Versuchstiere sollte ein sinnvolles Zwischenziel auf dem Weg zur vollständigen Vermeidung von Tierexperimenten sein.

Läßt sich „Sicherheit für Gesunde“ vor krebsauslösenden Wirkungen chemischer Stoffe heute ohne Tierversuche erreichen? Zunächst müssen wir uns eingestehen, daß es eine *absolute* Sicherheit nicht gibt und wohl auch niemals geben wird, mit und ohne Tierversuche. Jedoch hat die moderne Toxikologie Test-Strategien entwickelt, mit denen eine größtmögliche Sicherheit erreicht wird. Kernpunkt dieser Strategien ist ein hierarchisch aufgebautes Stufenprogramm, bei dem *In-vitro*-Verfahren und Tierversuch nicht als „Alternativen“, sondern nacheinander und einander ergänzend eingesetzt werden. Jede neue Substanz wird zunächst den beschriebenen Gentoxizitätsprüfungen unterworfen. Stoffe, die hier positiv sind, verschwinden in aller Regel in den Archiven der Chemiker. Erst wenn die Substanz Gen- und andere Toxizitätstests ohne besorgniserregende Beobachtungen passiert hat, und wenn auch ihre Verstoffwechslung und Ausscheidung durch den Organismus bekannt sind, wird sie in einem Tierversuch auf Karzinogene und weitere Spätwirkungen geprüft. In dieses letzte Prüfstadium vor einer breiten Anwendung am Menschen oder in der Umwelt gelangt nur ein verschwindend geringer Bruchteil der neu synthetisierten Substanzen. An dieser Stelle der Testprogramme ist der Tierversuch jedoch (vorerst) unentbehrlich: Noch immer erweisen sich hier Substanzen, die durch alle Maschen der vorhergehenden Tests geschlüpft sind, unerwartet als

krebsauslösend. Bei sinnvoller Kombination aller verfügbaren Instrumente, inklusive des Tierversuchs, kann man eine „Trefferquote“ von nahezu 100% erwarten. Ein Verzicht auf Tierversuche würde bedeuten, daß alljährlich einige neue Karzinogene auf den Markt kommen würden. Außerdem würde die Krebsursachenforschung eines ihrer wichtigsten Instrumente beraubt und somit die Entwicklung neuer oder verbesserter *In-vitro*-Prüfverfahren gestoppt werden.

Wie steht es nun mit der Rolle der „Chemie“ für die eingangs erwähnte Zunahme der Krebserkrankungen? Zunächst ist festzustellen, daß diese Zunahme zum größten Teil durch unsere höhere Lebenserwartung bedingt ist (die meisten Krebsarten treten häufiger in höherem Lebensalter auf), die wir der Abwehr anderer Todesursachen, etwa durch Infektionen, Hunger, verdorbene Lebensmittel usw. verdanken. Chemische Substanzen haben insbesondere als Bestandteil des Tabakrauchs zu einer Erhöhung der Krebshäufigkeit beigetragen. Die für Lebensmittelproduktion und -konservierung, zur Schädlingsbekämpfung usw. zugelassenen Substanzen sowie die in den letzten Jahren in Verkehr gebrachten übrigen Chemikalien sind toxikologisch gut untersucht; von ihnen dürfte allenfalls ein geringes, nie ganz auszuschließendes „Restrisiko“ ausgehen. Problematischer ist die Vielzahl der „Alt-Substanzen“, die vor der Einführung moderner toxikologischer Untersuchungen entwickelt wurden, und das vorerst unübersehbare Reich der Naturstoffe. Nach den bisherigen Erfahrungen dürften uns hier noch einige unangenehme Überraschungen bevorstehen. Die adäquate Prüfung dieser vielen Substanzen ist eine Herausforderung für die zukünftige Toxikologie, der nur unter Einsatz *aller* wissenschaftlich sinnvollen Methoden begegnet werden kann.

Trotz großer Forschungsanstrengungen kennen wir bis heute die Ursachen der meisten menschlichen Krebskrankheiten nicht und können uns daher auch nicht vor ihnen schützen. Besondere Bedeutung kommt daher den Bemühungen zu, klinisch manifeste Tumoren möglichst wirksam zu bekämpfen. Zwei Wege zu diesem Ziel werden heute beschritten:

- a) die Optimierung bestehender Therapieformen,
- b) die Entwicklung neuer Behandlungsmethoden, Medikamente usw.

Nicht jede der zahlreichen existierenden Therapieformen stellt für jeden Patienten einen gangbaren Weg zur Behandlung seiner Krankheit dar. Dies geht auf verschiedene Gründe zurück. Einmal ist Krebs nicht gleich Krebs, nicht einmal wenn er im gleichen Organ aufgetreten ist. Etwas übertrieben läßt sich formulieren, daß fast jeder Patient seinen eigenen individuellen Krebs hat. Zum anderen ist keine der bekannten Therapieformen ohne unerwünschte Nebenwirkungen, die starke individuelle Unterschiede zeigen können.

Die Chemotherapie der Tumoren kennt eine große Zahl von wachstumshemmenden Substanzen (Zytostatika), von denen eine beträchtliche Zahl in die klinische Praxis Eingang gefunden hat. Während man auf Grund langjähriger internationaler Erfahrungen recht genau angeben kann, welche Medikamente oder Kombinationen bei bestimmten Tumoren überhaupt erfolversprechend sind, kommt es infolge der oben erwähnten individuellen Unterschiede häufig zu Problemen bei der Auswahl der optimalen Therapie für einen bestimmten Patienten.

Hier können Methoden wertvolle Hilfe leisten, die in den vergangenen Jahren entwickelt wurden. Es ist heute möglich, die Tumorzellen zahlreicher Patienten durch spezielle Züchtungsmethoden *in vitro* zum Wachstum zu bringen (Tumor-Stammzell-Assay) und im Kulturgefäß in relativ kurzer Zeit herauszufinden, auf welche Medikamente der betreffende Patient voraussichtlich positiv ansprechen wird und auf welche nicht. Wenn die Methode auch die anfänglich in sie gesetzten Hoffnungen bisher nicht erfüllt hat – leider bleibt nicht selten ein *in vitro* gut wirksames Mittel bei der klinischen Anwendung wirkungslos – so liefert sie umgekehrt bei der Aussonderung der unwirksamen Medikamente meist zuverlässige Ergebnisse. Durch Züchtung der eigenen Tumorzellen eines Patienten ist es damit möglich geworden, durch Vermeidung unwirksamer Behandlungsstrategien wertvolle Zeit zu gewinnen, und auch die Belastung für den Patienten geringer zu halten.

Nur in relativ wenigen Fällen wird es nötig sein, zur Ermittlung geeigneter chemotherapeutischer Präparate die Tumorzellen in „nackten Mäusen“ zum Wachstum zu bringen. Bei diesen Tieren handelt es sich um Mäuse mit bestimmten genetischen Defekten (z. B. der Haarlosigkeit); besonders wichtig ist, daß sie die Fähigkeit verloren haben, gegen körperfremde Zellen mit einer Abstoßungsreaktion zu antworten. Diese Immunschwäche ermöglicht es, Tumorgewebe vom Menschen auf die Tiere zu transplantieren und die Wirksamkeit von therapeutischen Maßnahmen zu untersuchen. Die Anwendbarkeit dieses Verfahrens wird dadurch wesentlich beschränkt, daß diese Tiere nur schwierig zu züchten und zu halten sind, müssen sie doch wegen ihres Immundefekts unter besonderen keimfreien Bedingungen gehalten werden.

Bei der Entwicklung und Austestung neuer Medikamente gewinnen auch auf dem Gebiet der Tumorthherapie Untersuchungen im Reagenzglas immer mehr an Bedeutung. Die Zahl der Versuchstiere im Bereich der Arzneimittelforschung ist nach neuesten Angaben des Deutschen Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie von fast 4,2 Millionen im Jahre 1977 auf 2,4 Millionen im Jahre 1984 zurückgegangen. Ein Teil dieses Rückganges ist auch darauf zurückzuführen, daß es heute möglich geworden ist, durch Züchtung primärer Tumorzellen *in vitro* beim ersten Prüfen von neuen Substanzen in den allermeisten Fällen auf

Tierversuche zu verzichten. Nur ein geringer Anteil der so überhaupt auf ihre Wirkung gegen Krebszellen getesteten Substanzen gelangt über diese erste Stufe hinaus in ein Forschungsstadium, in dem zur Erzielung zunehmend praxisnäherer Untersuchungsbedingungen auf Tierversuche nicht verzichtet werden kann. Da tierische und menschliche Tumoren auf Zytostatika sehr unterschiedlich reagieren können, ist die Verwendung von Nacktmäusen, die Human-Tumoren tragen, ein besonders wichtiges Instrument bei der Entwicklung neuer Zytostatika. Es gibt heute keine Verfahren, die es gestatten würden, lediglich auf Grund von *In-vitro*-Verfahren ein neues zytostatisches Medikament zur Klinikreife zu entwickeln.

Dies gilt auch für jene Untersuchungen, die gegenwärtig mit dem Ziel einer „Gentherapie“ des Krebses durchgeführt werden. Tumorerzeugende Viren sind seit Jahrzehnten bekannt, doch hat man erst vor relativ kurzer Zeit gefunden, daß z. B. im Rous-Sarcoma-Virus der Wegfall eines einzigen Gens (des Onkogens src) zum Verlust der tumorauslösenden Wirkung führt. Die sich an diese Beobachtung anschließenden intensiven Forschungsarbeiten haben innerhalb des letzten Jahrzehnts zu völlig neuartigen Kenntnissen über den Mechanismus der Tumorentstehung geführt. Im Verlauf dieser Arbeiten wurde, völlig unerwartet, festgestellt, daß auch in nicht-infizierten Zellen Gene vorhanden sind, die mit dem src und anderen viralen Onkogenen nahe verwandt sind.

Dieser Befund führte zur Entdeckung der sogenannten Proto-Onkogene und der zellulären Onkogene, bei denen oft schon eine winzige Änderung (Mutation), z. B. der Austausch einer einzigen Nukleotidbase, ausreicht, um das tumorerzeugende Potential zu aktivieren. Das heute meist angenommene Konzept der „aktivierten Proto-Onkogene“ besagt, daß die Proto-Onkogene im gesunden Organismus wichtige Funktionen ausüben, aber durch Veränderungen im Zusammenhang mit dem Einbau in ein Tumovirus (virales Onkogen) oder auch durch andere, virusunabhängige Ereignisse (zelluläres Onkogen) so verändert bzw. aktiviert werden, daß es zum unkontrollierten Wachstum der betroffenen Zellen kommt. Die Aktivierung von Proto-Onkogenen durch die genotoxische Wirkung chemischer Karzinogene scheint ein wichtiger Schritt bei der Krebserzeugung durch diese Substanzen zu sein.

Inzwischen sind mehr als 30 Onkogene gefunden worden. Bei der Aufklärung ihres Wirkungsmechanismus spielen *In-vitro*-Methoden eine wichtige Rolle, z. B. sind Zellen, die normalerweise nur nach Anheftung an eine feste Unterlage *in vitro* wachsen können, nach der „Transformation“ durch Onkogene in der Lage, auch ohne Kontakt mit einem festen Substrat zu wachsen (Anchorage independent growth). Dies ist ein Zeichen für die Ausbildung des sogenannten transformier-

ten Phänotyps *in vitro* und gilt als ein wichtiger Indikator für die Umwandlung einer normalen in eine Tumorzelle. Dennoch läßt sich die neoplastische Transformation wirklich schlüssig nur durch Implantation dieser Zellen in einen geeigneten Wirtsorganismus und nachfolgendes, tatsächliches Wachstum eines Tumors nachweisen (kombinierter *In-vitro-/In-vivo*-Assay).

Die meisten der bisher entdeckten Onkogen-codierten Proteine spielen bei der Regulation von Zellteilungsvorgängen und Genaktivitäten eine Rolle, sei es als wachstumssteuernde Faktoren, sei es als spezifische zelluläre Rezeptorproteine für solche Faktoren. So ist das im genetischen Code des sis-Onkogens verschlüsselte Protein mit einem wichtigen Wachstumsfaktor (PDGF) strukturverwandt, während die zu den Onkogenen erbB und fms gehörenden Proteine Ähnlichkeiten mit solchen Zellstrukturen (Rezeptoren) aufweisen, die es den Zellen ermöglichen, bestimmte andere Wachstumsfaktoren (EGF, CSF) zu erkennen und auf sie zu reagieren. Viele Onkogene spielen eine Rolle bei der Modifikation (Phosphorylierung) von Proteinen, die im zellulären Regulationssystem wichtige Funktionen ausüben. Von einigen Onkogenen bzw. Onkogen-Proteinen steht der Nachweis ihrer Funktion in der Zelle noch aus. Insgesamt zeigen die Befunde bisher ganz deutlich, daß die zellulären Onkogene Schlüsselstellungen im Regulationssystem der Zelle einnehmen, die bei strukturell-funktionellen Veränderungen schwerwiegende Störungen verursachen können. Die wichtige Stellung, die oncogen-codierte zelluläre Rezeptorproteine in solchen Regelkreisen einnehmen, weist wieder auf die Rolle hin, die der Wechselwirkung der einzelnen Zellen im Gesamtorganismus für dessen funktionelle Integration und ihre Störung beim Krebs zukommt.

Die Verfeinerung der Nachweismethoden für Onkogene sollte es in der Zukunft möglich machen, Veränderungen dieser Gene in der DNS des Menschen nachzuweisen und neoplastische Zellen von Patienten routinemäßig daraufhin zu testen. Dies sollte neue Wege eröffnen, um dem Entstehungsmechanismus des jeweiligen Tumors auf die Spur zu kommen oder um wirksame Therapieformen für diesen Tumor auswählen zu können.

Berechtigte Hoffnungen auf neue Wege zur Tumorthherapie liegen in der möglichen Nutzung der molekularen Abweichungen des malignen vom Normalzustand eines Gewebes. So könnten z. B. spezifische Antikörper gegen das Protein eines aktivierten Onkogens (falls es sich vom „Normalprotein“ unterscheidet) zur Inaktivierung dieses Onkogens eingesetzt werden. Eine „Gentherapie“ im eigentlichen Sinne, bei der in das Genom der neoplastischen transformierten Zellen direkt verändernd eingegriffen werden soll, ist zwar im Licht der neueren Onkogenforschung vorstellbar, wird sich aber aller Voraussicht nach erst realisieren lassen, wenn das Zusammenspiel der Gene innerhalb einer Zelle

sowie der Zellen innerhalb des Gesamtorganismus bei der Kontrolle des Wachstums ausreichend geklärt ist.

Die Molekularbiologie findet zwar für den ersten dieser Problemkreise mit *In-vitro*-Methoden meist das Auslangen, doch die Integration aller dieser Regulationsphänomene zum Kontrollsystem des Gesamtorganismus wird sich ohne Heranziehung eben eines „Gesamtorganismus“ nicht analysieren lassen. Somit scheint die Forschungssituation heute und für die nächste Zukunft dadurch charakterisiert zu sein, daß die Anwendung und Aussagekraft von *In-vitro*-Methoden auf allen Gebieten der Krebsforschung stark zunimmt, Aussagen über Verhältnisse im gesamten Organismus aber dennoch ohne Untersuchungen am intakten Organismus – und damit ohne Tierversuche – nicht gemacht werden können.

Kampf dem Krebs

Manöver mit biologischen und chemischen Waffen?

H. H. SEDLACEK

Die Macht des Menschen über die Natur, das Ausmaß ihrer Nutzung und notwendigen Pflege, aber auch ihrer Existenzbedrohung haben heute eine derartige Größenordnung angenommen, daß unabhängig vom weltanschaulichen Standpunkt Leben als schützenswertes Gut in den Mittelpunkt des Interesses gerückt ist. Wesentlicher, jedoch nicht ausschließlicher Beweggrund dürfte hierbei das Wissen um die direkte Abhängigkeit der eigenen Existenz von einer lebensfähigen Umwelt sein.

Weitaus älter als die heute aktuelle Diskussion um den Umweltschutz ist die Diskussion um den Schutz von Tieren: teils tierartabhängig mit der mythischen Vorstellung der Fleischwerdung göttlicher Kraft und Gewalt im Alten Ägypten, teils sowohl auf Tierart als auch auf das einzelne Tier bezogen im Lehrbuch des Hammurabi mit seinen Ausführungen über den Schutz von Nutztieren bzw. von Tieren, die der Mensch besonders liebte. Eine tierartunabhängige Beziehung zum Tier schlechthin entstand in Verbindung mit der Seelenwanderungslehre, wie sie in den Religionen Hinduismus, Buddhismus und Jainismus überdauert hat. Verbunden mit der Seelenwanderungslehre kommt im Buddhismus und Jainismus der achtsamen Schonung alles Lebenden, dem Mitleid mit der Kreatur und dem Tötungsverbot für alle Tiere eine besondere Rolle zu.

Diese Seelenwanderungslehre war in Europa in vorsokratischer Zeit die Grundlage für die Schule von Pythagoras, welche Tieropfer und

Fleischnahrung und die „Schädigung von Tieren“, wie von Xenokrates überliefert, verbot.

Im Gegensatz hierzu war nach römischem Recht das Tier eine rechtlose Sache und wurde entsprechend gehandhabt. Diese Einstellung zum Tier bestimmte im wesentlichen bis zum 19. Jahrhundert die Tierhaltung in Mitteleuropa. Die römisch-rechtliche Einstellung zum Tier wurde ergänzt durch die auf den Menschen bezogene (anthropozentrische) Theologie eines THOMAS VON AQUIN, nach der „das Tier, da es keine unsterbliche Seele hat, auch nicht Person sein kann, und da es keine Person ist, es auch nicht Träger von Rechts- oder Liebespflichten sein kann“. Über die Jahrhunderte hinweg wurden ethische Überlegungen von namhaften Philosophen nur in dieser anthropozentrischen Weise gesehen.

Lange Zeit blieb die römisch-rechtliche Einstellung zum Tier ohne Widerspruch, wenn man von FRANZ VON ASSISI absieht. Sein Bezug zum Tier war zwar auf überirdische Vorstellungen begründet, jedoch die von ihm abgeleitete Ethik der Brüderlichkeit forderte die Fürsorge und Barmherzigkeit zu allen leidensfähigen Geschöpfen. Auch SCHOPENHAUER empfahl ein grenzenloses Mitleid mit allen lebenden Wesen, da dies der festeste und sicherste Bürge für das sittliche Wohlverhalten wäre.

Tierversuche wurden besonders im Zeitalter der Aufklärung meist auf Jahrmärkten und im Rahmen öffentlicher Darbietungen zur Befriedigung der Schaulust eines gruselbedürftigen Publikums an lebenden Tieren durchgeführt, beispielsweise durch Darstellung schlagender Herzen und zuckender Organe. Erst mit dem Reichsstrafgesetzbuch von 1871 wurde mehr oder weniger aus ästhetischen Gründen zumindest die öffentliche Schaustellung von „Tierversuchen“ verboten, nicht wissenschaftliche Versuche am lebenden Tier blieben jedoch weiterhin gestattet.

Die heutige christliche Einstellung zum Tier wurzelt im wesentlichen in der Jüdischen Religion. Grundlage sowohl der jüdischen als auch der christlichen Einstellung ist das biblische Geheiß: „Unterwerft Euch die Erde und herrscht über die Fische des Meeres, über die Vögel des Himmels und über alle Tiere, die sich auf dem Lande regen“; des weiteren: „Gott der Herr nahm also den Menschen und setzte ihn in den Garten von Eden, damit er ihn bebaue und behüte“ und die Aufforderung an Noah: „Alles Lebendige, das sich regt, soll Euch zur Nahrung dienen“, und weiter die Maßgabe der Liebe und Barmherzigkeit zum Tier, wie sie im Bild der Arche Noah und in der Schonung der Stadt Ninive verdeutlicht wird.

Nach heutiger, christlich ethischer Auslegung wird das tierische Leben vom pflanzlichen unterschieden. Tierisches Leben besitzt eine Eigen-

wertigkeit, und dies in einer Lebensgemeinschaft mit dem Menschen, jedoch ist ausdrücklich nur der Mensch adäquater Partner des Menschen und Ebenbild Gottes, nicht aber das Tier.

Aus der Sicht der Unterordnung der Tierwelt zum einen und dem Auftrag, sie zu hüten, zum anderen, hat ALBERT SCHWEITZER Tierversuche nur dann gelten lassen, wenn sie nach Prüfung der Notwendigkeit in jedem einzelnen Fall zur Erhaltung des Lebens und der Gesundheit des Menschen unbedingt notwendig sind.

Von F. BÖCKLE wurde der ethische Grundsatz geprägt, daß „das Gut des Lebens nach dem Wertmaßstab von Ehrfurcht und Liebe unter Beachtung des Prinzips Verantwortung zu schützen sei.“ Hierbei wird jedoch zwischen menschlichem Leben und tierischem Leben unterschieden, nicht im Sinne von „wertvolles Leben gegen wertloses Leben, sondern menschliches Leben gegenüber anderem Leben mit je eigener Würde“. Die Teilnahme des Menschen am Schöpfungsauftrag bedeutet nach F. BÖCKLE die Verpflichtung zur Förderung des Lebens, damit auch die Erlaubnis für den Menschen, wo notwendig, tierisches Leben zu opfern, um menschliches Leben zu retten, zu schützen, zu bewahren und zu fördern. Dieser Dienst des Tieres am menschlichen Leben steht jedoch unter zwei Bedingungen: der Minimierung von Schmerzen auch für das tierische Leben und dem Maßstab der Verhältnismäßigkeit im Sinne einer Güterabwägung.

Das Tierschutzgesetz

Aus dieser christlich geprägten Grundhaltung entstand 1837 in Deutschland der erste Tierschutzverein durch Pfarrer ALBERT KNAPP und 100 Jahre später (1933–1938) das Tierschutzgesetz; dieses in einer Zeit, in welcher zahlreiche deutsche Mitbürger es als einen Gnadenakt betrachtet hätten, unter den Schutz dieses Tierschutzgesetzes zu fallen, in welcher andererseits Hitler ein ausnahmsloses Verbot der Tierversuche anstrebte.

Speziell die Erfahrung des Dritten Reiches hat gelehrt, daß die Beurteilung einer Tierquälerei als sittlich verwerfliche Handlung mit der Begründung, daß sie den Menschen verrohe und ihn auch gegen menschliches Leiden abstumpfe, durchaus stimmen mag, daß jedoch ein Umkehrschluß nicht erlaubt ist: Die grausamsten KZ-Wärter konnten mitfühlend zu ihren Hunden sein, und eine verbrecherische menschenmordende Politik hatte andererseits ein vollständiges Verbot von Tierversuchen zum Ziel.

Das deutsche Tierschutzgesetz aus dem Jahre 1933 diente dem Schutz des Lebens und Wohlbefindens des Tieres und ließ im Rahmen eines allgemeinen Verbotes von schmerzhaften oder schädigenden Tierversuchen erstmals nur unersetzbare Tierversuche und dies nur unter Beachtung von bestimmten Sorgfalt- und Fürsorgepflichten zu. Des weiteren

beschränkte es die Anzahl von Versuchstieren auf das zur Erreichung des Versuchszieles notwendige Maß.

Das Tierschutzgesetz von 1933 und die hierzu in den folgenden Jahren erlassenen Ausführungsverordnungen bestanden die Bewährungsprobe nicht nur in der Zeit des Dritten Reiches, sondern auch in den nachfolgenden Jahren der Demokratisierung und des wirtschaftlichen Aufschwunges. Aufgrund zunehmender Erfahrung wurde das Tierschutzgesetz ergänzt in der Neufassung von 1972, in welcher durch Einführung der Anzeigepflicht allen Tieren Schutz vor unbegründeter Verwendung in wissenschaftlichen Versuchen gewährt wird, wobei Versuche an Wirbeltieren behördlich genehmigt sein müssen und Versuche an Warmblütern nur gemacht werden dürfen, wenn das gleiche Versuchsergebnis nicht durch Versuche an Kaltblütern erzielt werden kann.

Dieses Gesetz wird von namhaften Wissenschaftlern und Tierschützern als sinnvoll zur Kontrolle von als notwendig erachteten Tierversuchen angesehen. So äußerte beispielsweise B. GRZIMEK „Unsere gesamte Medizin – die erfolgreiche Bekämpfung so vieler Krankheiten und Seuchen bei Mensch und Tieren – ist durch Tierversuche ermöglicht worden. Es ist zwecklos, davor die Augen zu verschließen. Andererseits können wir jedoch mit gutem Recht fordern, daß Tierversuche nur mit Betäubung, nicht unnötig und nur unter verantwortlicher wissenschaftlicher Aufsicht und Überwachung vorgenommen werden.“

Es gab und gibt jedoch auch gegenteilige Ansichten: solche, die den allergrößten Teil der heutigen Tierversuche weder vom wissenschaftlichen noch vom ethischen Standpunkt aus als gerechtfertigt ansehen und es als das Ziel eines jeden zivilisierten und normal empfindenden Menschen ansehen, alle Tierversuche abzuschaffen. Eine entsprechende Veränderung des Tierschutzgesetzes wird als eine zentrale gesellschaftspolitische Frage angesehen.

Den Initiativen zur Korrektur des Tierschutzgesetzes liegen zwei grundsätzlich unterschiedliche Ansichten zugrunde:

Das Gleichheitsprinzip und die Güterabwägung

Von K. M. MEYER-ABICH wurde die Forderung nach dem „Gleichheitsprinzip in der Rechtsgemeinschaft der Natur“ aufgestellt. Demnach sollen Tiere dem Menschen zwar nicht gleichartig, aber gleichberechtigt sein. Im Speziellen wird das Gleichheitsprinzip zwischen Mensch und Tier in bezug auf Leidensfähigkeit und in bezug auf Befriedigung tierartspezifischer Interessen als Grundlage einer neuen natürlichen Rechtsgemeinschaft vorgeschlagen.

Während das Gleichheitsprinzip in bezug auf Leidensfähigkeit bereits von unserem derzeitigen Tierschutzgesetz in soweit berücksichtigt wird,

daß an einem Wirbeltier ohne Betäubung ein mit Schmerzen verbundener Eingriff nicht vorgenommen werden darf (es sei denn, eine Betäubung würde auch bei einem vergleichbaren Eingriff am Menschen unterbleiben), bestehen Zweifel an der Möglichkeit, die tierartspezifischen Interessen zu erfassen. Zwar lassen zahlreiche Indizien vermuten, daß Tiere eine von der des Menschen verschiedene Erlebniswelt besitzen und daß sogar die Erlebniswelten von Tierart zu Tierart unterschiedlich beschaffen sind, jedoch ist es dem Menschen bislang unmöglich, diese tierartspezifischen Eigenwelten in Ausdrücken seiner eigenen Wahrnehmungen zu beschreiben, geschweige denn den Schutz dieser spezifischen Eigenwelt in Gesetzen und Verordnungen objektiv zu fassen.

Allein die bislang bekannten Unterschiede in der neurophysiologischen und sinnesphysiologischen Organisation weisen darauf hin, daß im Gegensatz zum Menschen unsere Haustiere, zum Beispiel die Säuger, weniger durch optische Eindrücke zu erregen sind als wesentlich stärker, zum Teil auch anders und tierartig unterschiedlich, durch Geruchs-, Geschmacks- und Berührungsreize. Mangelnde Kenntnis von Tierbesitzern auf diesem Gebiet dürfte häufig Ursache von Schmerz und Leid, besonders auch bei Haus- und Schmusetieren sein. Hier jedoch detaillierte gesetzliche Vorschriften im Rahmen des Tierschutzes zu erlassen, würde aufgrund unserer nur bruchstückhaften Kenntnis der Erlebniswelten der Tiere nicht hilfreich sein. Daß wir Schmerzempfindungen beim Tier objektiv feststellen können, ist offensichtlich. Schmerzzufügungen dieser Art sind im Tierschutzgesetz berücksichtigt. Ob wir alle Schmerzempfindungen beim Tier, gleich über welche Sinneswahrnehmung erzeugt, wahrnehmen können, ist fraglich. Zu unterschiedlich scheinen hier die Schmerzempfindungen bei Mensch und höheren Primaten einerseits und beispielsweise bei Nagetieren und Fleischfressern andererseits zu sein.

Mit Hilfe des Gleichheitsprinzipes in der Rechtsgemeinschaft der Natur soll (nach K. M. MEYER-ABICH) der einseitige Bezug auf den Menschen der bisherigen Rechts- und Lebensform zwischen Mensch und Tier durchbrochen und aufgelöst werden. Diese ist von den verschiedensten Unterordnungen des Tieres geprägt, die sich darstellen in Bezeichnungen wie Jagdtiere, Zootiere, Schädlinge, Parasiten und Krankheitsüberträger, Opfertiere, Nutztiere, Schlachttiere, Haus- und Schmusetiere, Versuchstiere. Als erste Folgerung aus der Forderung des Gleichheitsprinzipes, insbesondere in bezug auf die Leidensfähigkeit, wird das Verbot all derjenigen Versuche am Tier gefordert, welche nicht auch beim Menschen gestattet wären. Im Gegensatz hierzu wird die Tötung tierischen Lebens für die Ernährung des Menschen ausdrücklich erlaubt. Die Tötung eines Lebewesens im Vergleich zur Freiheitsberaubung, Körperverletzung und/oder physischer und psychischer Schädigung

gung ist sicherlich das Höchstmaß seiner Entrechtung. Andererseits ist die Schlachtung eines Tieres in gleicher Weise wie seine Verwendung für einen begründeten Versuch ein Willensakt des Menschen über das Tier, und beide Willensakte können gleichwertig mit dem Nutzen für den Menschen begründet werden. Die Forderung nach dem Gleichheitsprinzip zwischen Tier und Mensch gerät somit in Widerspruch zur gleichzeitigen Erlaubnis der vom Menschen ausgeübten Tierschlachtung. Eine konsequente Durchführung des Gleichheitsprinzipes zwischen Tier und Mensch wäre, den Tieren wie den Menschen zumindest das Recht auf Leben, auf körperliche Unversehrtheit und auf Freiheit in dem Maße einzuräumen, wie andere Lebewesen nicht mehr als zumutbar beeinträchtigt werden. Diese Regelung müßte für alle Tiere, unabhängig welchen Nutzen der Mensch von ihnen hat, gelten; so auch für Schädlinge und für Parasiten.

In diesem Zusammenhang wäre die Zucht und Haltung von Haus- und Schmusetieren, von Versuchs- und Nutztieren fragwürdig und neu zu überdenken. Die Jagd auf Wildtiere und das Schlachten von Nutztieren wäre Unrecht. Es ist offenkundig, daß eine derartig konsequente Durchführung des Gleichheitsprinzipes zwischen Mensch und Tier sowohl zu Lasten des Menschen als auch mancher von uns wegen bestimmter Erscheinungs- und Verhaltensformen bevorzugter Tierarten und Rassen gehen würde.

Beschränkt man die Diskussion um das Gleichheitsprinzip auf Tierversuche im Rahmen der Tumorforschung, so wäre, weil nicht beim Menschen statthaft, die Überprüfung der Krebsauslösung durch erbschädigende, d. h. mutagene Substanzen an Versuchstieren und die Erzeugung oder Verpflanzung von tierischen bzw. menschlichen Tumoren in speziell hierfür gezüchteten Versuchstieren zur Überprüfung der Wirksamkeit neuer Methoden zum Erkennen oder zur Behandlung von Tumoren nicht erlaubt. Der Mensch hätte demnach keine Stellvertreter, an denen die Eignung diagnostischer Verfahren und die Wirksamkeit von Arzneimitteln ermittelt und vor ihrer klinischen Anwendung geprüft und an denen Gifte vor ihrer Giftwirkung für den Menschen erkannt werden könnten. Hätte das Gleichheitsprinzip in der Vergangenheit bestanden, würden wir heute über kein einziges Tumorthapeutikum verfügen, da die Wirkungen aller bislang bekannter, anerkannter Krebsmittel ausnahmslos im Tierversuch entdeckt worden sind. Zusätzlich wäre wahrscheinlich die Zahl der durch krebsauslösende Substanzen verursachten Tumorerkrankungen des Menschen wesentlich höher, als sie es heute sein mag, da uns Hinweise auf die Giftwirkung der Substanzen durch die bislang durchgeführten geeigneten Tierversuche fehlen würden.

Im Gegensatz zum Gleichheitsprinzip steht die Güterabwägung als ethische Grundlage für Tierversuche. Diese Güterabwägung wird von

einer Reihe von Philosophen und Soziologen wie R. SPAEMANN, O. HÖFFE und G. M. TEUTSCH wie folgt befürwortet und begründet:

Die Herrschaft der Menschen über das Tier darf zumindest als gegeben hingenommen werden, das Recht des Menschen auf Durchführung von Tierversuchen ist jedoch dem Recht des Tieres auf Leben und körperliche Unversehrtheit gegenüberzustellen. Da der Mensch durch seine Erkenntnisfähigkeit und seine Selbstbeherrschung dem Tier überlegen ist, hat er in Anbetracht der Schmerz- und Angstfähigkeit der Tiere eine sittliche Verantwortung für das Tier.

Ohne Zweifel ist das Recht des Tieres auf Leben und körperliche Unversehrtheit ein ethisch begründetes Gut. Andererseits ist der Tierversuch, mit dem Ziel, die Diagnose- und Therapiemöglichkeiten von Erkrankungen des Menschen und des Tieres zu verbessern, ebenso ethisch begründet. Eine Entscheidung für Tierversuche kann im Einzelfall nur im Rahmen einer Abwägung dieser ethisch begründeten Güter durchgeführt werden. Ein derartig geplanter Tierversuch ist demzufolge ethisch vertretbar und damit zulässig.

Dieses gilt im besonderen für die Körperverletzung, Schmerzzufügung und für die Freiheitsberaubung. Die Schmerzzufügung kann nicht gegenüber irgendeinem anderen Nutzen des Menschen als dem der Vermeidung vergleichbarer Schmerzen oder der Lebensrettung aufgerechnet werden. Wissenschaftliche Forschungsinteressen dürfen hier nur insoweit in Anschlag gebracht werden, als sie auf Lebensrettung oder Vermeidung vergleichbarer Schmerzen gerichtet sind.

Aus der Güterabwägung erfolgt konsequenterweise, daß Tierversuche nicht grundsätzlich ethisch erlaubt sind, sondern nur, wenn sich der Rechtsanspruch des Menschen als überlegen gegenüber dem Rechtsanspruch des Tieres erweist, und der Rechtsanspruch des Tieres insoweit berücksichtigt wird, daß der Versuch auf das unerläßliche Maß und die Leidenszufügung auf das bestmögliche Minimum beschränkt wird.

Die Maßgabe dieses Minimums ist jedoch in Diskussion. So gibt es Stimmen, die empfehlen, Tierversuche, die dem Tier schwere Leiden verursachen, zu vermeiden. Schwere Leiden werden in diesem Zusammenhang als Zustände angesehen, welche beim Menschen ohne lindernde Maßnahmen als unerträglich zu bezeichnen wären.

Welche Konsequenzen würde die Einhaltung dieser Empfehlung in der Tumorforschung haben? Es ist bekannt, daß in der Mehrzahl der Fälle Krebskrankheiten des Menschen im fortgeschrittenen Stadium zu unerträglichen Leiden führen, welche ärztliches Eingreifen notwendig machen. Ist es demzufolge unstatthaft, in Tieren wie Mäusen und Ratten entsprechende Tumorerkrankungen durch Tumorzellverpflanzungen oder durch Behandlung mit Giften zu erzeugen, um an diesen Tieren die Wirksamkeit neuer Tumorthapeutika zu prüfen? Wenn ja, müßten

wir heute die Forschung nach neuen, dringend benötigten Arzneimitteln für die Tumorerkrankungen einstellen. Hätte diese Empfehlung in der Vergangenheit Gültigkeit gehabt, wäre die Wirksamkeit keines einzigen der bislang verfügbaren anerkannt wirksamen Arzneimittel für die Tumorerkrankung im Tierversuch entdeckt worden. Immerhin können heute etwa 5–8% aller Tumorerkrankten durch diese Arzneimittel geheilt werden, bei ca. 40% ist durch diese Arzneimittel eine Lebensverlängerung zu erzielen. Auf diese ärztlichen Erfolge müßten wir heute verzichten. Dieses Beispiel zeigt, wie problematisch es ist, die Güterabwägung durch willkürlich gesetzte Richtlinien einzuschränken.

In den Stellungnahmen einer Reihe von Philosophen, Ethikern und Juristen (R. SPAEMANN, F. BÖCKLE und E. v. LOEPER) werden Tierversuche, welche die Prüfung auf Unschädlichkeit von Genußmitteln oder von Gebrauchsgütern zum Inhalt haben, abgelehnt. Diese Ablehnung ist in dieser pauschalen Form im Rahmen der auch von den oben genannten Wissenschaftlern akzeptierten Güterabwägung zwischen Recht des Menschen und Recht der Tiere nicht zu begründen, sondern muß wohl eher als Hinweis an den Gesetzgeber verstanden werden, die gesetzlichen Vorschriften für Verträglichkeitsprüfungen am Tier so zu gestalten, daß eine Güterabwägung möglich ist. Im Rahmen dieser Güterabwägung dürfte beispielsweise die Prüfung auf Krebsauslösung einer in Genußmitteln oder Gebrauchsgütern entdeckten neuen Substanz, welche sich in geeigneten, vorzugsweise Reagenzglasversuchen als erbschädigend erwiesen hat oder bei welcher die Gefahr der Verstoffwechslung zu einem entsprechenden Gift besteht, grundsätzlich statthaft sein.

Es ist naheliegend, daß die Güterabwägung zur Planung von Tierversuchen von Fachleuten vorgenommen werden muß: solchen, denen aus ärztlicher Sicht der letztendliche Zweck dieser Tierversuche, nämlich die jeweilig zu diagnostizierende, zu therapierende oder zu verhütende Erkrankung des Menschen bekannt ist; solchen, die aus tierärztlicher Sicht die Art und das zu erwartende Ausmaß der Körperverletzung, der Schmerzzufügung und der sonstigen Belastung des Versuchstieres bei dem geplanten Versuchsvorhaben abschätzen und welche die rechtlichen Belange des Tieres (im Sinne des Tierschutzgesetzes) vertreten können.

Es wird weder dem Recht des Menschen noch dem Recht der Tiere dienen, wenn die Güterabwägung für das jeweilige einzelne Versuchsvorhaben unter den Einfluß politischer Parteien oder Weltanschauungen, verbandspolitischer Ideologien oder wirtschaftspolitischer Interessen gerät. Vorschläge zur Veränderung des bestehenden Genehmigungsverfahrens von Tierversuchen sind in diesem Sinne zum Wohle der letztlich betroffenen Menschen und zur bestmöglichen Wahrung der Rechte des Versuchstieres zu bewerten.

Auch bei einer wie immer gearteten weiteren Veränderung des Tierschutzgesetzes sollten als Maßstab sowohl die Interessen des Menschen als auch die Interessen der Tierwelt eingebracht werden. Idealforderungen, wie beispielsweise das Verbot von Tierversuchen, übersteigen die Vernunftforderungen nach Tierversuchen zum Nutzen des Menschen. Beide Ziele können gerechtfertigt werden, sind letztendlich jedoch unvereinbar. Dennoch muß ein Weg gefunden werden, welcher den heutigen gesellschaftlichen Forderungen sowie moralischen und ethischen Normen entspricht. Dieses setzt die Einsicht voraus, eigene moralische Ideale nicht als allgemein verbindliche Normen anzusehen.

Tierversuche in der Grundlagenforschung

Tumorforschung ist auch heute noch zu einem wesentlichen Teil Grundlagenforschung, an welcher unterschiedliche Fachsparten wie Pharmakologie und Toxikologie, Virologie und Molekularbiologie, Immunologie und Zellphysiologie mit den jeweiligen fachlichen Bezügen zur Humanmedizin, Tiermedizin und Biologie teilhaben. Aus diesem Netzwerk von Wechselbeziehungen resultierten in der Vergangenheit Informationen, die wesentlich zu den heutigen, ersten erfolgreichen Ansätzen von Verhütung, Erkennung und Behandlung der Tumorerkrankungen des Menschen beitragen. Hierzu gehören das mehr oder weniger vollständige Wissen um die vielfältigen Ursachen der Krebsentstehung:

- ihre Auslösung und/oder Förderung durch krebsauslösende Substanzen (Kanzerogene), Viren, krebsfördernde Substanzen (Promotoren) und andere zusammenwirkende bzw. sich gegenseitig verstärkende Faktoren;
- die Abhängigkeit der Tumorentstehung von Erbanlagen (genetische Faktoren);
- die molekularbiologische Analyse dieser genetischen Faktoren bis hin zu den klar definierten Erbinformationen;
- der Nachweis der Umwandlung (Transformation) einer normalen Zelle in eine zur Tumorbildung befähigte bösartige Zelle durch Übertragung mehrerer sich in ihrer Wirkung ergänzender Erbsubstanzen; die Kenntnis um die Giftung und Entgiftung von Kanzerogenen im lebenden Organismus in Hinblick auf ihre direkte oder indirekte Wechselwirkung mit der Erbsubstanz.

Aus dem Bereich der Körperabwehr (Immunologie) ist hinzugekommen:

- das Wissen um die zellständigen (zellulären) und flüssigen (humoralen), Antikörper-vermittelten Immunreaktionen,
- die Kenntnis der an dieser Immunreaktion beteiligten Zellen wie Freßzellen (Makrophagen), Immunzellen (B- und T-Lymphozyten) und Wirkstoffe (wie Interleukine und Interferone),
- der Nachweis von zelltötenden (zytotoxischen) immunologischen Abwehrreaktionen gegen Tumorzellen und

- die Einsicht in die Möglichkeiten, mit deren Hilfe sich Tumorzellen der Immunabwehr entziehen können.

Durch diese Arbeiten auf dem Gebiet der Tumorimmunologie wurde deutlich, in welcher überraschend vielfältigen und schnellen Weise Tumorzellen je nach dem umgebenden Milieu ihr äußeres Kleid, d. h. ihr zellmembranständiges, von der Immunabwehr erkanntes Muster an fremdartigen Substanzen (Antigenen) und ihr Verhalten verändern können.

Durch Verpflanzungsuntersuchungen weiß man, daß ein Tumorknoten, gleichgültig, ob aus ursprünglich einer Zelle (monoklonal) oder aus vielen Zellen (polyklonal) entstanden, aus einer Vielzahl von Tumorzellen besteht, welche sich in der Ausbildung von Oberflächenmerkmalen (Zellmembranantigenen), in der Wachstumsgeschwindigkeit, in ihrem Vermögen, Tochtergeschwülste (Metastasen) zu bilden, und in ihrer Empfindlichkeit (Sensitivität) bzw. Widerstandsfähigkeit (Resistenz) gegenüber den verschiedenen tumorzelltötenden Arzneimitteln (Zytostatika) oder den einzelnen Abwehrmechanismen des Immunsystems außerordentlich unterschiedlich verhalten können.

Diese Unterschiedlichkeit (Heterogenität) in den Eigenschaften von Tumorzellen innerhalb eines bösartigen Tumors und die Veränderlichkeit (Variabilität) in der Verhaltensweise von Tumorzellen stellen das wesentliche Problem der Tumorbehandlung dar. Zielsetzung dieser Therapie ist die Ausrottung derjenigen Tumorzellen, die trotz chirurgischer Entfernung sichtbarer Tumorknoten im Patienten verbleiben und damit zu erneutem Tumorwachstum (Rezidiven) oder zu Tochtertumoren (Metastasen) führen.

Die nur ausschnittsweise und schlagwortartig aufgeführten Erkenntnisse auf dem Gebiet der Tumorbiologie wurden letztlich mit Hilfe von Tierversuchen gewonnen. Zur Planung derartiger Versuche führten häufig Ergebnisse virologischer, biochemischer, molekularbiologischer, immunologischer oder pharmakologischer Analyseverfahren, oder aber derartige Methoden dienten als notwendige Ergänzung der Experimente an tumortragenden Tieren. Voraussetzung für derartige Tumorexperimente am Tier ist die Züchtung in ihren Erbanlagen einheitlicher Versuchstiere, d. h. Inzuchtlinien mit jeweils unterschiedlichen Eigenschaften, in denen beispielsweise Tumoren durch Gifte oder Strahlungen standardisierbar erzeugt oder innerhalb derer Tumoren ohne Abstoßungsreaktionen transplantiert werden können oder die in ihrer Immunabwehr derartig defekt sind, daß auch menschliches Tumormaterial auf ihnen wächst.

Trotz dieser mit Hilfe von Tierversuchen erzielten Erkenntnisgewinne in der Tumorbiologie sind wir heute noch weit davon entfernt, Tumorerkrankungen als ein gelöstes Problem anzusehen. Ohne diese Er-

kenntnisse und ohne die hiermit bisher erzielten Fortschritte in der Vorbeugung und Behandlung von Tumoren würde jedoch Krebs weit bedrohlicher für den Menschen sein, als er sich heute ohnehin darstellt. Weitere dringlich benötigte Erfolge in der Tumorthherapie, sei es über den mühsamen Weg der kleinen Schritte, sei es über den erhofften „Durchbruch“, werden nur durch ständiges Vorantreiben der Grundlagenforschung möglich sein. Ihre Erkenntnisse dienen als Basis für die Entwicklung neuer Arzneimittel, auch wenn diese Präparate (wie häufig genug geschehen) nicht nur durch systematische Prüfung, sondern auch durch „Zufall“ entdeckt werden sollten.

Die Verhütung (Prophylaxe) von Tumoren

Wie allgemein bekannt, beschränkt sich die Prophylaxe von Tumorerkrankungen heute im wesentlichen auf die Vermeidung der Aufnahme von krebserzeugenden Substanzen. Diese krebserzeugenden Substanzen wurden bislang zum überwiegenden Teil in Langzeitversuchen an speziell hierfür geeigneten Tieren, denen die fragliche Substanz verabreicht wurde, entdeckt (Kanzerogenitätsuntersuchungen). Zwar können die Ergebnisse dieser meist an Mäusen und Ratten durchgeführten Untersuchungen wegen tierartabhängigen Giftungs- oder Entgiftungsmechanismen nicht immer lückenlos auf den Menschen übertragen werden, jedoch mindert dieser Tatbestand nicht den Wert der Tierversuche.

Mit Reagenzglasversuchen wie beispielsweise Testen zur Erbschädigung (Mutagenitätstesten) und bösartigen Umformung (Transformationstesten) an Bakterien bzw. Zellkulturen können zwar neu entdeckte oder hergestellte Substanzen als „verdächtig“ eingestuft werden, ihre Kanzerogenität bleibt aber über geeignete Tierversuche zu beweisen. Schutz des Menschen und des Tieres vor möglicherweise krebserzeugenden Naturstoffprodukten oder Chemikalien ist nur durch Kenntnis dieser Substanzen, somit nur mit Hilfe von Kanzerogenitätsstudien an geeigneten Versuchstieren wirkungsvoll durchzuführen. Die ethische Begründung dieser Versuche ist durch das zu erreichende Ziel gegeben.

Ohne Tierversuche würden wir die Kanzerogenität von verdächtigen Substanzen nur rückblickend aufgrund von statistischen Erhebungen am menschlichen Krankengut erfassen können, eine Methode, die beim Menschen wegen der oft über Jahrzehnte dauernden Latenzzeit zwischen Aufnahme des kanzerogenen Giftes und Ausbruch der Tumorerkrankungen keine schnellen und häufig auch keine sicheren Informationen über die Gefährlichkeit von Naturstoffen oder Chemikalien zulässt. Beschränkt man sich auf derartige klinische Erhebungen trotz Kenntnis der Möglichkeit, die Kanzerogenität verdächtiger Substanzen schneller durch relativ aussagefähige Tierversuche ermitteln zu können, würde man dem Menschen gegenüber wegen unterlassener Vorsorge schuldig

werden; zum anderen wäre das Abwarten klinischer Befunde gleichzusetzen mit der Wahl des Menschen als Versuchsperson zur Prüfung krebserzeugender Substanzen.

Zusätzlich zur Vermeidung der Aufnahme krebserzeugender Substanzen sind andere vorbeugende Maßnahmen denkbar, mit Hilfe derer Menschen vor den Einwirkungen von Kanzerogenen geschützt werden können: so beispielsweise Impfungen bei solchen Tumoren, an denen Viren ursächlich beteiligt sind, oder aber die Gabe von Substanzen, welche die Entgiftung von Kanzerogenen beschleunigen oder verstärken. Impfstoffe, so beispielsweise zur Verhütung bestimmter Tumoren des Huhnes oder Hepatitisvirus-Impfstoff als Verhütung von Leberzelltumoren des Menschen, haben bereits Wirksamkeit gezeigt oder sind in Erprobung, für andere Wege der Vorbeugung müssen jedoch noch die Grundlagen erarbeitet werden und dies auch durch Tierversuche.

Die Therapie von Tumoren

Die chirurgische Tumorentfernung und die Strahlentherapie sind bewährte Methoden zur Behandlung von Tumorerkrankungen. Die Erfolgsrate dieser Methoden bei Tumorerkrankungen im Stadium der Tochtergeschwulstabsiedlung (Mikrometastasierungen) sind jedoch sehr begrenzt. Demzufolge ist die Entstehung von Tochtergeschwülsten die häufigste Todesursache bei Tumorpatienten.

Zur Behandlung von chirurgisch oder mit Hilfe der Strahlentherapie nicht oder nicht mehr behandelbaren Tumoren (wie beispielsweise Leukämien, Mikrometastasierungen, Tumoren im fortgeschrittenen Stadium) wurde demzufolge die Therapie mit Tumorzellgiften (Zytostatika) entwickelt. Zusätzlich werden derzeit zahlreiche andere Formen der Tumorthherapie gesucht und geprüft. Hierbei sind die Arbeiten auf dem Gebiet der Immuntherapie von Tumoren wohl am weitesten fortgeschritten.

Tumorzellgifte (Zytostatika)

Mittlerweile gibt es eine stattliche Reihe von klinisch wirksamen Zytostatika. Sie alle wurden in Tiermodellen ermittelt und geprüft. Hierbei ist die antitumorale Wirksamkeit auf ausgewählten verpflanzbaren Tumoren (Leukämie, Lungenkarzinom, Dickdarmkarzinom, Melanom, Brustkrebs) der Maus (weniger der Ratte) in Vergleich gesetzt worden zur allgemeinen Giftwirkung (Toxizität). Auf der Basis dieser Auswahlmethode hat man Substanzen, welche eine genügend große therapeutische Breite aufwiesen, an Patienten mit ausgewählten Tumoren auf antitumorale Wirksamkeit untersucht und nachfolgend in ausgedehnten langfristigen klinischen Studien die Zytostatika entweder einzeln oder in Kombination evtl. im Vergleich zu anderen Möglichkeiten der

Tumortherapie geprüft. Die bisherigen Ergebnisse der klinischen Studien sind einerseits erfreulich, andererseits jedoch auch enttäuschend.

Erfreulich ist, daß durch die Chemotherapie bei mittlerweile ca. 40% der Tumorpatienten eine Lebensverlängerung und bei 5–8% aller Tumorpatienten (beispielsweise in mehr als 50% der kindlichen Leukämien, der Frauen mit Mutterkuchenkrebs und der Männer mit Hodenkarzinomen) sogar eine Heilung erzielt werden kann. Als Enttäuschung muß empfunden werden, daß bei einem Großteil der Tumoren, bevorzugt der Tumoren des Verdauungstraktes und der Lungentumoren, aber auch bei anderen Tumorarten das Wachstum von Mikrometastasen oder klinisch faßbarer Tumorknoten nicht oder nur vorübergehend durch Zytostatika beeinträchtigt wird, und daß eine Lebensverlängerung, wenn überhaupt, nur sehr gering ist und durch toxische Begleiterscheinungen der Zytostatikabehandlung beeinträchtigt wird.

Die Erfolge der heutigen Zytostatikabehandlung von Tumoren basieren unstreitbar auf Tierversuchen. Ohne diese Tierversuche, welche weltweit wohl im größten Ausmaß und sehr konsequent vom Nationalen Krebsforschungszentrum (National Cancer Institute) in USA mit mehr als 400000 Prüfsubstanzen durchgeführt worden sind (derzeit werden immer noch ca. 10000 neue Substanzen pro Jahr geprüft), hätten wir heute wahrscheinlich nicht die Möglichkeit, einen Teil der menschlichen Tumorerkrankungen durch Zytostatikabehandlung zu heilen oder zu lindern. Ein kritischer Vergleich der Tierversuche mit den klinischen Befunden ergibt jedoch auch, daß Zytostatika, ausgewählt wegen ihrer Wirksamkeit bei bestimmten Tumorarten am Versuchstier und aufgrund dessen angewandt bei den gleichen Tumorarten des Menschen, hier vollständig unwirksam waren. So verfügen wir heute über kein Zytostatikum, das beispielsweise bei Dickdarntumoren des Menschen deutlich wirksam wäre, obwohl sehr viele Substanzen experimentelle Dickdarntumoren der Maus zur Rückbildung bringen.

Angesichts der großen Anzahl bereits geprüfter Substanzen ist die Chance relativ klein, daß wir in Zukunft allein über die routinemäßige Prüfung an tierexperimentellen Tumoren Zytostatika finden werden, welche klinisch bei solchen Tumorarten wirken, die heute einer Therapie noch nicht zugänglich sind. Eine Alternative bzw. Ergänzung wird durch die Methode aufgezeigt, die zytostatische Wirksamkeit eines Arzneimittels an menschlichem Tumormaterial zu testen. Diese Methode war ursprünglich entwickelt worden, um wirksame Zytostatika für die Behandlung eines individuellen Krebspatienten durch Verwendung seines Tumors als Testmaterial von unwirksamen Zytostatika präklinisch unterscheiden zu können. Als Meßparameter dient die Hemmung der Teilungsfähigkeit von Tumorzellen (gewonnen aus dem jeweiligen Tumor und frisch in die Zellkultur genommen) durch ein Zytostatikum bei Konzentrationen, die im lebenden Organismus erreichbar und ver-

träglich sind. In mehreren Studien hat sich gezeigt, daß die Vorhersagefähigkeit dieses Testsystems allen anderen Methoden überlegen, d. h. Wirksamkeit in mehr als 50% und Unwirksamkeit in mehr als 80% vorhersagbar ist.

Die Anwendung dieses Testsystems für das routinemäßige Auffinden neuer Zytostatika wird jedoch durch die Tatsache erschwert, daß menschliches Tumormaterial nur begrenzt zur Verfügung steht und daß sich die Empfindlichkeit gegenüber Zytostatika zwischen Tumoren gleicher Art, aber unterschiedlicher Patienten drastisch unterscheiden kann. Eine Lösung dieses Problems ist durch die Verwendung von Dauerzellkulturen aus humanen Tumoren oder aber besser durch den Einsatz von kontinuierlich in Nacktmäusen wachsenden humanen Tumoren gegeben. Diese menschlichen Tumoren wachsen nach Transplantation von entsprechendem Operationsmaterial in Nacktmäusen, da diese Tiere aus genetischen Gründen in ihrer Immunabwehr defekt sind und fremdes Gewebe nicht abstoßen können. Beide Quellen bieten standardisierbares, routinemäßig verfügbares Zellmaterial in grundsätzlich unbegrenzter Menge. Jedoch bleibt bei menschlichen Tumoren, gewachsen in der Nacktmaus, über die Tierpassagen hinweg die Vielfältigkeit (Heterogenität) des ursprünglich operativ gewonnenen Tumormaterials in bezug auf die Eigenschaft der in ihnen enthaltenen Tumorzellen weit eher erhalten als bei Dauerzellkulturen, welche sich im Verlauf der Kulturpassagen meist zu Zellstämmen mit nur einer (monoklonalen) oder wenigen (oligoklonalen) Mutterzelllinien reduzieren. Die Vielfältigkeit (Heterogenität) in der Zusammensetzung der Testzellen beeinflusst auch die Ergebnisse der Wirksamkeitsprüfung (Zytotoxizitätstestung): Falsch-positive Ergebnisse sind an Tumorzellen von Dauerzellkulturen weit häufiger zu finden als an Tumorzellen, frisch gewonnen von menschlichen Tumoren gewachsen in der Nacktmaus. Aufgrund dessen wurde unsererseits die Wirksamkeitsprüfung (Zytotoxizitätstestung) im Reagenzglas an einer größeren Anzahl humaner Tumoren, die in der Nacktmaus gezüchtet wurden, im Rahmen eines neuen Testsystems zur Auffindung neuer Zytostatika, eingeführt. An diesen Humantumoren werden solche Substanzen geprüft, die im Vorversuch das Wachstum einer schnell wachsenden und/oder einer äußerst langsam wachsenden, in Dauerkultur gehaltenen Tumorzelle deutlich gehemmt und des weiteren eine vergleichsweise geringe allgemeine Toxizität an der Maus gezeigt haben. Im Falle von wachstumshemmender Wirksamkeit im Reagenzglas an Humantumoren bei Konzentrationen, welche im Organismus erreichbar und verträglich sein sollten, wird die in Frage kommende Substanz auf antitumorale Wirksamkeit am Tier, d. h. an den entsprechenden Humantumoren, wachsend in der Nacktmaus, geprüft, um auf das Reagenzglas beschränkte und im lebenden Organismus nicht nachvollziehbare Ergebnisse auszuschließen. Die Prüfung an Humantumoren in der Nacktmaus weist eine

überdurchschnittliche Vorhersagefähigkeit für die Klinik auf. Parallel zur Reagenzglas- und tierexperimentellen Testung an Humantumoren wird, falls notwendig, nach herkömmlichen Verfahren die antitumorale Wirksamkeit an den standardisierten experimentellen, durch Transplantation übertragenen Mäusetumoren ermittelt. Substanzen mit Wirkung auf Tier- und Humantumoren sowie Präparate, bei denen die Wirkung auf Humantumoren beschränkt ist, werden klinisch an Patienten mit entsprechenden Tumorleiden geprüft. Die bisherigen Ergebnisse weisen darauf hin, daß durchaus Präparate existieren, welche bei den standardmäßigen tierexperimentellen Mäusetumoren (einschließlich der Leukämie) unwirksam sind, jedoch bei menschlichen Tumoren (z. B. Leukämien bzw. Magen-, Darmtumoren) eine deutliche antitumorale Wirksamkeit aufweisen.

Demnach besteht die Möglichkeit, daß die bisherige Suche von Zytostatika an tierexperimentellen Mäusetumoren ungenügend war, da hierdurch Substanzen als unwirksam befunden wurden, die sich an Humantumoren als durchaus wirksam hätten erweisen können. In Anbetracht dieser Befürchtung hat auch das Krebsforschungszentrum in den USA sein tierexperimentelles Testsystem zur Auffindung neuer Zytostatika durch Hinzunahme von Zytotoxizitätstestungen an humanen Tumorzellkulturen im Reagenzglas und von Prüfung auf antitumorale Wirksamkeit an Humantumoren in der Nacktmaus ergänzt.

Insgesamt gesehen wird durch den Einbezug von Reagenzglasversuchen die Anzahl von Versuchen an tierexperimentellen Tumoren möglicherweise verringert, jedoch wird diese Verringerung zumindest zum Teil aufgewogen durch die Verwendung von genetisch in ihrem Immunsystem defekten Nacktmäusen für die Produktion von humanem Tumormaterial und für die nachfolgende Prüfung von Zytostatika an Humantumoren in der Maus. Neue Wege in diesem Bereich der Tumorforschung, einschließlich solchen zum Aufbau von Alternativmethoden, benötigen demzufolge weiterhin Tierversuche. Eine willkürliche Einschränkung oder ein Verbot der Tierversuche würde den Aufbau aussagefähiger neuer Testsysteme zur Auffindung dringlich benötigter Tumorthérapeutika drastisch hemmen oder unmöglich machen.

Tumorimmuntherapeutika

Versuche, durch Aktivierung des Immunsystems das Wachstum von Tumoren zu beeinflussen, sind mehr als 100 Jahre alt. So versuchten bereits A. LATOUR (1851) und W. BUSCH (1866) mit Bakterieninfektionen das Tumorwachstum zu beeinflussen. Diesen Anfängen folgten Versuche besonders in den 20er und 30er Jahren und nachfolgend verstärkt in den 60er und 70er Jahren dieses Jahrhunderts, über das Immunsystem einen neuen Zugang zur Therapie von Tumoren zu fin-

den. Zur Hilfe kam diesen Bestrebungen in jüngerer Zeit die explosive Wissenszunahme über die zellulären und humoralen (flüssigen) Bestandteile des Immunsystems, über die Mechanismen der Erkennung und Informationsverarbeitung von körperfremden Stoffen (Antigenen), über die Steuerung und Gegensteuerung der Immunantwort und über die Möglichkeiten einer antigenspezifischen (nur für einen körperfremden Stoff geltenden) und antigenunspezifischen (für viele körperfremde Stoffe geltenden) Abwehr von Tumorzellen. All diese Informationen entstammten primär Tierversuchen. Auch mit Hilfe von Tierversuchen wurden die Wirkstoffe (Mediatoren) der Immunantwort (beispielsweise Interferone, Interleukine und Tumornekrosisfaktoren) aufgrund ihrer biologischen Wirkung erstmals entdeckt und auf ihre Eignung als Tumorthapeutika geprüft.

Auf der Basis dieser Tierversuche wurden klinische Prüfungen konzipiert. Dank gentechnologischer Methoden konnte eine Reihe von Mediatoren des menschlichen Immunsystems in für eine klinische Prüfung ausreichender Menge hergestellt werden. Die bisherigen Ergebnisse dieser klinischen Prüfung, beispielsweise beim α -Interferon, belegen eindeutige therapeutische Wirksamkeit bei einigen Tumorarten, so beispielsweise bei der Haarzell-Leukämie oder bei einem Teil der Nierentumoren, jedoch konnte bei dem Großteil aller Tumorarten keine eindeutige tumortheraeutische Wirksamkeit nachgewiesen werden. Aufgrund dieser Ergebnisse ist die anfängliche Euphorie, mit Hilfe von Mediatoren neue breitwirkende Waffen in der Behandlung menschlicher Tumoren in der Hand zu haben, einer allgemeinen Ernüchterung gewichen. Die heutigen Erwartungen bei den derzeit laufenden klinischen Prüfungen von Mediatoren (γ -Interferon, Interleukinen und Tumornekrosisfaktoren) beschränken sich demnach eher auf die Hoffnung, bei der Therapie bislang nicht behandelbarer Tumoren kleine Erfolge statt eines Durchbruchs erzielen zu können.

Diese Ernüchterung darf aber nicht darüber hinwegtäuschen, daß die bisherigen klinischen tumortheraeutischen Erfolge, die mit Mediatoren erzielt wurden, nicht geringer sind als diejenigen erreicht mit einer großen Anzahl von Zytostatika; und parallel zu den Erfahrungen mit Zytostatika bleibt abzuwarten, ob Kombinationen von Mediatoren miteinander sowie mit anderen Tumortheraeutika den therapeutischen Erfolg verbessern können.

Weit enttäuschender als die Ergebnisse mit Mediatoren sind bislang die zahlreichen klinischen Studien mit den verschiedensten, das Immunsystem allgemein stimulierenden Substanzen, den sogenannten Chemoimmuntherapeutika oder Immunstimulantien gewesen. Hierzu gehören Bakterienpräparationen und -extrakte, synthetische Derivate hiervon, Pilzprodukte und neue chemische Strukturen. Sie alle wurden für die klinische Prüfung ausgewählt aufgrund ihrer (antigen-)unspezifischen

immunstimulierenden Wirksamkeit und tumortherapeutischen Wirksamkeit in Versuchstieren. Die immunstimulierende Aktivität, d. h. beispielsweise die Aktivierung von Freßzellen, natürlichen Killer-Zellen und anderen Abwehrzellen des Immunsystems wie Lymphozyten konnte auch bei Patienten nachgewiesen werden, jedoch erbrachten die zahlreichen kontrollierten klinischen Studien bislang keinen Beweis einer deutlichen und wiederholbaren (reproduzierbaren) tumortherapeutischen Wirksamkeit.

Es ließen sich einige Gründe für die mangelnde tumortherapeutische Wirksamkeit von Chemoimmuntherapeutika anführen – so beispielsweise individuelle Unterschiede der Patienten, d. h. Uneinheitlichkeit der klinischen Prüfgruppen im Vergleich zur Einheitlichkeit von Inzuchtmäusen in den Tumormodellen, Unterschiede in der Wechselbeziehung zum Immunsystem zwischen im Individuum selbst entstandenen (autochthonen) Tumoren und durch Tumortransplantation erzeugten Tumoren, mangelnde oder nicht aussagefähige Verfahren zur Diagnose des Augenblickszustandes der immunologischen Abwehr, nicht optimal erarbeitbare Dosis-Wirkungs-Beziehungen. – Dennoch dürfen diese Argumente nicht darüber hinwegtäuschen, daß es derzeit kaum sinnvoll sein kann, weitere Chemoimmuntherapeutika in experimentellen Tumormodellen mit der Zielsetzung „klinische Tumortherapie“ zu prüfen, ohne daß die Ursache der mangelnden Aussagekraft dieser Tumormodelle geklärt ist. Eine Aufklärung ist nur durch Grundlagenforschung auf diesem speziellen Gebiet und diese nur unter Einbezug von Tierversuchen möglich. Ein Ausweg, so wie wir ihn verfolgen, ist die Eignungsprüfung von Chemoimmuntherapeutika statt in Tumormodellen in anderen Tiermodellen mit einer möglicherweise höheren Aussagekraft für die Klinik, so in chronischen Infektionsmodellen, denn diese scheinen weit eindeutiger durch ein mangelhaft funktionierendes Immunsystem bedingt zu sein als Tumorerkrankungen. Das Ausmaß der Aussagefähigkeit dieser Tiermodelle der chronischen Infektion für den Menschen muß jedoch erst durch klinische Prüfung tierexperimentell wirksamer Substanzen geklärt werden. Falls derartige Substanzen auch klinisch wirken, hätten wir neue Behandlungswege für chronische, antibiotikaresistente Infektionserkrankungen, die häufig auch durch Tumorerkrankungen selbst oder im Gefolge einer Tumortherapie mit Zytostatika auftreten können. Mit Chemoimmuntherapeutika wäre damit zwar kein direkter, jedoch ein indirekter tumortherapeutischer Effekt zu erzielen. Wesentliche Voraussetzungen, dieses Ziel zu erreichen, sind der Aufbau von geeigneten Tiermodellen und die tierexperimentelle Prüfung von immunstimulierenden Substanzen.

Alternativ zu der antigenunspezifischen Tumortherapie mit Hilfe von Mediatoren oder Chemoimmuntherapeutika sind verschiedene Mög-

lichkeiten der antigenspezifischen Tumorthherapie präklinisch erarbeitet worden.

Größere Bedeutung haben hierbei die „aktive“ spezifische Tumorthherapie mit Mischungen aus Tumorzellen und das Immunsystem anregenden Mitteln (Adjuvantien) zum einen und die „passive“ spezifische Tumorthherapie mit Hilfe von in der Zellkultur gewonnenen monoklonalen (ursprünglich von einer Zelle produzierten) Antikörpern zum anderen erlangt.

Die Grundlagen der aktiven (aktiv heißt, der Körper wird aktiv zur Reaktion angeregt) spezifischen Tumorthherapie wurden ausnahmslos in Tiermodellen, d. h. an „spontan“ entstandenen, chemisch oder durch Viren induzierten Tumoren, vorwiegend der Maus und der Ratte, ermittelt. In eigenen Arbeiten wurde hierbei beispielsweise das Konzept der Tumorthherapie mit Tumorzellen im Gemisch mit dem Enzym Neuraminidase erarbeitet.

Kombinationen von Tumorzellen und Neuraminidase, in Form eines bestimmten Immunisierungsschemas („Schachbrettvakzination“) verabreicht, zeigten sich deutlich tumortherapeutisch wirksam bei ausgewählten Transplantationstumoren der Maus sowie bei spontan in Haushunden entstandenen Mammatumoren. Voraussetzung war, daß Tumorzellen aus dem jeweiligen krankmachenden Tumor oder zumindest aus Tumoren mit verwandten Antigenen (Fremdstoffen) für die Immunisierung verwendet wurden.

Auf der Basis dieser Untersuchungen durchgeführte klinische Untersuchungen zeigen eine deutliche therapeutische, d. h. lebensverlängernde Wirksamkeit der Applikation von Tumorzellen und Neuraminidase beim Dickdarmkarzinom des Menschen. Zwar muß dieses Ergebnis in einer Wiederholungsstudie bestätigt werden, bevor eine allgemeine Empfehlung für eine antigenspezifische Tumorthherapie des Dickdarmkarzinoms mit Tumorzellen und Neuraminidase ausgesprochen werden kann, jedoch weisen die bislang erhaltenen Daten auf eine neue Therapiemöglichkeit bei einer speziellen Tumorerkrankung hin, die mit den bisherigen Methoden bislang nicht oder nur geringfügig therapeutisch beeinflussbar ist. Es ist im Rahmen der Diskussion um das Wenn und Aber von Tierversuchen nützlich, sich vor Augen zu führen, daß diese neue Therapieform ohne Tierversuche nicht hätte entwickelt werden können.

Die Verwendung von monoklonalen Antikörpern ist die zweite Form der antigenspezifischen Tumorthherapie. Entsprechend der von G. KÖHLER und C. MILSTEIN entwickelten Technik werden antikörperbildende, aber in Zellkultur nicht überlebende Lymphozyten (Abwehrzellen des Immunsystems, entnommen den mit Tumorzellen oder Tumorzellantigenen immunisierten Mäusen) mit einer Maus-Myelomzelle (Tu-

morzelle, welche nach Verschmelzung mit dem Lymphozyten, ihm die Überlebensfähigkeit in Zellkultur verleiht) verschmolzen (hybridisiert). Die entstehende Hybridzelle bildet Antikörper. Ausgewählt werden nun solche Hybride, die Antikörper bilden, welche in der Lage sind, sich an menschliches Tumorgewebe zu binden und immunologische Folgereaktionen auszulösen. Derartig geeignete Antikörper werden mit einem Isotop radioaktiv markiert und mit Hilfe der Isotopenmarkierung auf ihre Eignung überprüft, menschliche Tumoren (xenotransplantiert) in der Nacktmaus spezifisch (erfaßt mit Hilfe bestimmter technischer Erkennungsmethoden wie der Radioimmunszintigraphie) zu lokalisieren. D. h., es wird überprüft, ob der Antikörper in der Lage ist, sich nach Verabreichung an einer tumortragenden Nacktmaus bevorzugt an den Tumor zu binden. Falls der betreffende Antikörper hierfür geeignet ist, werden am Patienten klinische Untersuchungen ähnlicher Art, d. h. zum radioimmunszintigraphischen Nachweis von Tumoren durchgeführt. Bei positiver Tumordarstellung wird eine Radioimmuntherapie durch Erhöhung der Dosis des jeweiligen radioaktiv markierten Antikörpers bis in den für den Tumor strahlentoxischen Bereich versucht oder aber eine spezifische Immuntherapie durch Gabe des „kalten“, nicht radioaktiv markierten Antikörpers durchgeführt. Derartige klinische Untersuchungen sind derzeit bereits an verschiedenen Zentren im Gange.

Die bisherigen klinischen Ergebnisse beispielsweise am Eierstockkarzinom und Melanom berechtigen zu der Hoffnung, mit Hilfe monoklonaler Antikörper sowohl für die Tumordiagnose als auch für die Tumorthherapie neue Möglichkeiten entwickeln zu können.

Ob die Gabe von Antikörpern alleine oder die Gabe von Kopplungsprodukten von Antikörpern mit Isotopen einerseits oder mit Giften oder Zytostatika andererseits (im Sinne eines durch Anbindung von zelltoxischen Substanzen „vergifteten Pfeiles“) erfolgreich sein werden, wird die Zukunft zeigen. Speziell im Hinblick auf die Entwicklung von „vergifteten Pfeilen“ müssen noch außerordentlich viele Grundlagenuntersuchungen, und diese auch in Tiermodellen, durchgeführt werden.

Eine ausführliche Darstellung erschien in der Zeitschriftenreihe PHARMA-DIALOG 9 (1986).

Literatur

- Böckle, F.: Das Tier als Gabe und Aufgabe. Von der kreatürlichen Verantwortung des Menschen. In U. M. Händel: Tiererschutz: Testfall unserer Menschlichkeit. S. Fischer, Frankfurt 1984
- Der Bundesminister für Jugend, Familie und Gesundheit: Tierversuche: Probleme und Lösungsmöglichkeiten, Bonn 1982
- Deutsche Tierärzteschaft e. V.: Codex experiendi. Leitsätze für Experimente mit Tieren 1983
- Driscoll, J. S.: The preclinical new drug research program of the National Cancer

- Institute. Cancer Treatm. Rep. 68, 1 (1984) 63–76
- Farber, E.: The multistep nature of cancer development. Cancer Res. 44, 10 (1984) 4217–4223
- Fialkow, P.J.: Clonal origin of human tumors. Ann. Rev. Med. 30 (1979) 135–143
- Fiebig, H.H., H. Henß, C. Schuchhardt, G.W. Löhr: Xenotransplantation und Chemotherapie menschlicher Tumoren. Vergleich des Ansprechens der Malignome beim Patienten und in der Nacktmaus. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 88 (1982) 966–969
- Frohner, E., K. Neumann-Kleinpaul, J. Dobberstein: Lehrbuch der gerichtlichen Tierheilkunde. Parey, Berlin 1955
- Galmeier, W.M.: Onkologie: Ein Kommentar zur Situation in der Praxis. Münch. med. Wschr. 125 (1983) 26, 613–615
- Goldin, A., J.M. Venditti: Progress report on the screening program at the division of cancer treatment, National Cancer Institute. Cancer Treatm. Rev. 7 (1980) 167–176
- Höffe, O.: Ethische Grenzen der Tierversuche. In U.M. Händel: Tierschutz: Testfall unserer Menschlichkeit. G. Fischer, Frankfurt 1984
- Hoff, D.D., J. von Casper, E. Bradley, J. Sandbach, D. Jones, R. Makuch: Association between human tumor colony-forming assay results and response of an individual patient's tumor to chemotherapy. Amer. J. Med. 70 (1981) 1027–1032
- Hoff, D.D., G.M. von Clark, B.J. Stogdill, M.F. Sarosdy: Prospective clinical trial of a human tumor cloning system. Cancer Res. 43 (1983) 1926–1931
- Joss, R., F. Nöthiger, R. Greiner, A. Goldhirsch, K.W. Brunner: Kolorektale Karzinome. Fortschritte und ungelöste Probleme. Schweiz. med. Wschr. 111 (1981) 697–705
- Kant-Brevier, hrsg. J. Pfeiffer, Schröder, Hamburg 1974
- Khoury, T.: Buddhismus. In E. Brunner-Traut: Die fünf großen Weltreligionen. Herder, Freiburg 1984
- Köhler, G., C. Milstein: Continuous cultures of fused cells secreting antibody predefined specificity. Nature 256 (1975) 495–497
- Kraemer, H.P., H.H. Sedlacek: A modified screening system to select new cytostatic drugs. Behring Inst. Mitt. 741 (1984) 301–328
- Loeper, E. von: Tierrechte und Menschenpflichten. In U.M. Händel: Tierschutz: Testfall unserer Menschlichkeit. G. Fischer, Frankfurt 1984
- Lorz, A.: Die Entwicklung des deutschen Tierschutzrechts. In U.M. Händel: Tierschutz: Testfall unserer Menschlichkeit. G. Fischer, Frankfurt 1984
- Max-Planck-Gesellschaft: Bericht und Mitteilungen. Tierversuche in der Forschung 1/1981
- Meyer-Abich, K.M.: Das Recht der Tiere. Grundlagen für ein neues Verhältnis zur natürlichen Mitwelt. In U.M. Händel: Tierschutz: Testfall unserer Menschlichkeit. G. Fischer, Frankfurt 1984
- Narayanan: Alternative screening for cytostatics at the NCI. Bristol Myers Symposium, New Leeds in Cancer Drug Research, London 1985
- Oeser, H., P. Koepe: Voraussichtliche Entwicklung der Krebssterblichkeit in der Bundesrepublik Deutschland. Münch. med. Wschr. 123 (1981) 706ff
- Riecker, G.: Ärztliche Ethik und Tierversuche. Münch. med. Wschr. 127 (1985) 134ff
- Schopenhauer, A.: Gesammelte Werke. Hanser, München 1977
- Schweitzer, A.: Die Lehre der Ehrfurcht vor dem Leben, 2. Aufl. Union Verlag, Berlin 1963
- Sedlacek, H.H.: How to find immunomodulators – a look backward and forward. Behring Inst. Mitt. 74 (1984) 122–131
- Sedlacek, H.H., E. Weidmann, F.R. Seiler: Tumor immunotherapy using *Vibrio cholerae* neuraminidase (VCN). In Jeljaszewicz, J. et al.: Bacteria and Cancer. Academic Press, London 1982
- Sedlacek, H.H., G. Dickneite, H.U. Schorlemmer: Präklinische Prüfung von Immunmodulatoren unter spezieller Berücksichtigung von Chemoimmuntherapeutika. Symposium „Entwicklung, Prüfung und Anwendung von biologisch ak-

- tiven Substanzen in der Krebstherapie“, Göttingen 1984
- Sedlacek, H. H.: Tumorummunologie und Tumortherapie. Eine Standortbestimmung. Beiträge zur Onkologie, Bd. 25. Karger, Basel 1987
- Senn, H. J.: Indikationen und Erfolgsaussichten der Chemotherapie maligner Tumoren. In K. W. Brunner, G. A. Nagel: Internistische Krebstherapie. Springer, Berlin 1979
- Sordat, B., W. R. Wang: Human colorectal xenografts in nude mice: expression of malignancy. Behring Inst. Mitt. 74 (1984) 291–300
- Spaemann, R.: Tierschutz und Menschenwürde. In U. M. Händel: Tierschutz: Testfall unserer Menschlichkeit. G. Fischer, Frankfurt 1984
- Teutsch, G. M.: Tierschutz als Geschichte menschlichen Versagens. In U. M. Händel: Tierschutz: Testfall unserer Menschlichkeit. G. Fischer, Frankfurt 1984
- Tierschutzgesetz vom 24. Juli 1972, Bundesgesetzblatt Teil I, Nr. 74 vom 29. 7. 1972, S. 1277. Dtsch. Tierärztebl. 9 (1972) 338
- Wasielowski, E. von, H. H. Sedlacek: Alte und neue Probleme der Tumorforschung. Dtsch. med. Wschr.
- Wittke, G.: Tierschutz aus ethischer, ethologischer und physiologischer Sicht. Ther. d. Gegenwart. 115 (1976) 349–365
- Wolters, H.-G.: Tierversuche auf dem Prüfstand von Öffentlichkeit und Politik. Tierversuch – Experten sagen ihre Meinung. Abteilung für Öffentlichkeitsarbeit der Hoechst AG, Ernst Bäuml, Jürgen Fricke, S. 7
- Woodruff, M. F. A.: Cellular heterogeneity in tumours. Brit. J. Cancer 47 (1983) 589–594

Ein Brückenkopf für Alternativen

Immunologie

G. WICK

Die Immunologie ist jene Wissenschaft, die sich mit dem menschlichen und tierischen Abwehrsystem beschäftigt. Es ist wahrscheinlich nicht übertrieben, zu sagen, daß dieses Fach, zusammen mit der Mikrobiologie, am meisten dazu beigetragen hat, daß die mittlere Lebenserwartung in hochentwickelten Ländern heute bei ca. 75 Jahren liegt, während sie um die Jahrhundertwende in Europa nur 50 Jahre betrug. In Ländern, wo die modernen Erkenntnisse dieser Wissenschaft noch nicht – oder nur zu einem geringen Grad – in die Praxis umgesetzt werden, ist die mittlere Lebenserwartung auch heute noch sehr niedrig, wie z. B. in Indien mit ca. 45 Jahren. Dabei ist zu bedenken, daß das Abwehrsystem von Mensch und Tier natürlich nicht auf sich allein gestellt ist, sondern seine Funktion wesentlich von der Ernährung, von hormonellen Einflüssen und von der Kommunikation mit dem Nervensystem abhängig ist. Das heißt also, daß an der verlängerten mittleren Lebenserwartung in unseren Breiten nicht nur präventive Maßnahmen, wie Impfungen und die damit verbundene Ausrottung bestimmter, früher häufig zum Tode führender Infektionskrankheiten verantwortlich sind, sondern selbstverständlich auch die verbesserten hygienischen und Ernährungsbedingungen.

Die Immunologie stellt in Kombination mit der Genetik das am explosivsten wachsende Forschungsgebiet der letzten zwei Jahrzehnte dar, was sich unter anderem daran ablesen läßt, daß *pro Tag* in der Literatur ca. 1000 Druckseiten mit immunologischem Inhalt publiziert werden. Andere Parameter, wie etwa die Verleihung von Nobelpreisen für Medizin, welche in den letzten Jahren in überproportionaler Weise an Immunologen gingen, unterstützen diese Aussage.

Aufbau und Funktion des Immunsystems

Das Immunsystem hat die Aufgabe, die Integrität und Identität eines Organismus zu erhalten. Die Integrität wird etwa im Rahmen einer bakteriellen, viralen oder parasitären Infektion gestört, die Identität dann, wenn beispielsweise bei einer Organtransplantation körperfremdes, also genetisch nicht identes Material, in den Organismus eingebracht wird. In beiden Fällen wird das Immunsystem versuchen, die fremden Stoffe bzw. Organismen oder Organe zu eliminieren. Diese Aufgabe kann aufgrund von 3 wesentlichen Eigenschaften der Immunreaktion bewältigt werden, und zwar:

- a) der Fähigkeit der Unterscheidung zwischen „Selbst“ und „Nicht-Selbst“,
- b) der Spezifität und
- c) des Erinnerungsvermögens.

Kurz gesagt bedeutet dies, daß das Immunsystem die Fähigkeit besitzt, körpereigenes von körperfremdem Material zu unterscheiden und gegen letzteres mit dessen Elimination zu reagieren. Die Immunreaktion ist spezifisch, d. h. eine Impfung oder eine durchgemachte Infektion mit einem bestimmten Mikroorganismus, z. B. Diphtheriebazillen oder den von diesen produzierten Giftstoffen, wird einen Menschen nur gegen Diphtherie, nicht aber gegen eine andere Infektionskrankheit, z. B. Tetanus, schützen. Unter dem Erinnerungsvermögen des Immunsystems versteht man die allgemein bekannte Tatsache, daß es sich nach einem ersten Kontakt mit fremdem belebtem oder unbelebtem Material noch lange Zeit an diese Begegnung „erinnert“, d. h., daß eine zweite Infektion bereits auf einen entsprechend immunologisch vorbereiteten Organismus trifft, der gegen diese zweite Infektion viel rascher und stärker reagieren kann, als im Rahmen der Erstinfektion. Dies bedingt, daß man bekanntlich an vielen Infektionskrankheiten kein zweites Mal erkrankt. So konnte der LIEBE AUGUSTIN in Wien nach durchgemachter und überlebter Pestinfektion ohne weiteres Pestkranke pflegen, da er ja aufgrund des Erinnerungsvermögens und der Spezifität der Reaktion seines Immunsystems gegen die Seuche geschützt war.

Woraus besteht nun eigentlich das Immunsystem? Es ist nicht in einem bestimmten Organ konzentriert, sondern „durchsetzt“ mehrere Orga-

ne, die ihrerseits Zellen aussenden, die in der Lympheflüssigkeit und im Blutstrom zirkulieren und so an alle Stellen des Körpers gelangen. Zu den das Immunsystem aufbauenden Organen gehören vor allem die Knochenmark, der Thymus (die Briesdrüse), die Lymphknoten, die Milz und über den ganzen Körper verteilte, teils sesshafte (z. B. in der Haut), teils in Bewegung befindliche Zellen (bestimmte weiße Blutkörperchen). Diese Immunzellen kann man nun wieder in verschiedene Gruppen einteilen, je nachdem, ob sie an der Aufnahme und Erkennung des Fremdmaterials beteiligt sind, an der Weitergabe der durch die Erkennung gewonnenen Information an andere Zellen oder am Abwehrprozeß selbst. Die Abb. 12 zeigt schematisch die wichtigsten Organe, die am Aufbau des Immunsystems beteiligt sind. Die Abb. 13 ist eine schematische Darstellung jener Prozesse, die vom Eindringen des Fremdmaterials (belebt oder unbelebt) in den Körper bis zu dessen Eliminierung ablaufen.

Alles Fremde, das zu einer Immunreaktion im menschlichen oder tierischen Organismus führen kann, das also von den Immunzellen als „Nicht-Selbst“ erkannt werden kann, bezeichnet man als *Antigen*. Wenn nun solches antigenes Material, z. B. ein Bakterium, in den Organismus eindringt, so wird es zunächst von Freßzellen, sogenannten Makrophagen oder dendritischen Zellen, aufgenommen, zerkleinert und in für andere Zellen des Immunsystems erkennbarer Form an der Oberfläche präsentiert. Bestimmte weiße Blutkörperchen, sogenannte T-Helfer-Zellen, erkennen nun diese Antigene an der Oberfläche der antigenpräsentierenden Zellen und fungieren als Vermittler zu jenen Lymphozyten, welche die Fähigkeit haben, dieses Antigen zu eliminieren (Abb. 13). Dies können nun sogenannte zytotoxische oder Killer-T-Zellen sein oder sogenannte B-Zellen bzw. deren Endstufen, die Plasmazellen. In dem erwähnten Beispiel werden B-Zellen, wenn sie auf weitere eingedrungene Bakterien der gleichen Art treffen, aufgrund ihrer eigenen Erkennungsfähigkeit und mit Unterstützung der T-Helfer-Zellen einen Differenzierungs- und Reifungsprozeß durchmachen, der sie schließlich befähigt, Gegenstoffe, sogenannte *Antikörper*, zu produzieren, die sie dann ins Blut abgeben und die auf diese Weise überall im Körper zur Abwehr weiterer Eindringlinge dieser Art (Spezifität!) verfügbar sind. Dies geschieht dadurch, daß sich die Antikörper an die Oberfläche der Bakterien binden und mittels der Aktivierung bestimmter Enzymsysteme aus dem Blutserum zur Auflösung der Bakterienmembran und damit zur Abtötung der Eindringlinge führen.

In anderen Fällen wird das Immunsystem nicht die Bildung von Antikörpern als Hauptabwehrmaßnahme heranziehen, sondern die Aktivierung der bereits erwähnten *T-Killer-Zellen*. Der Unterschied zwischen diesen beiden Möglichkeiten besteht darin, daß die T-Killer-Zellen, ebenfalls mit Unterstützung der T-Helfer-Zellen, direkt an den Ort des

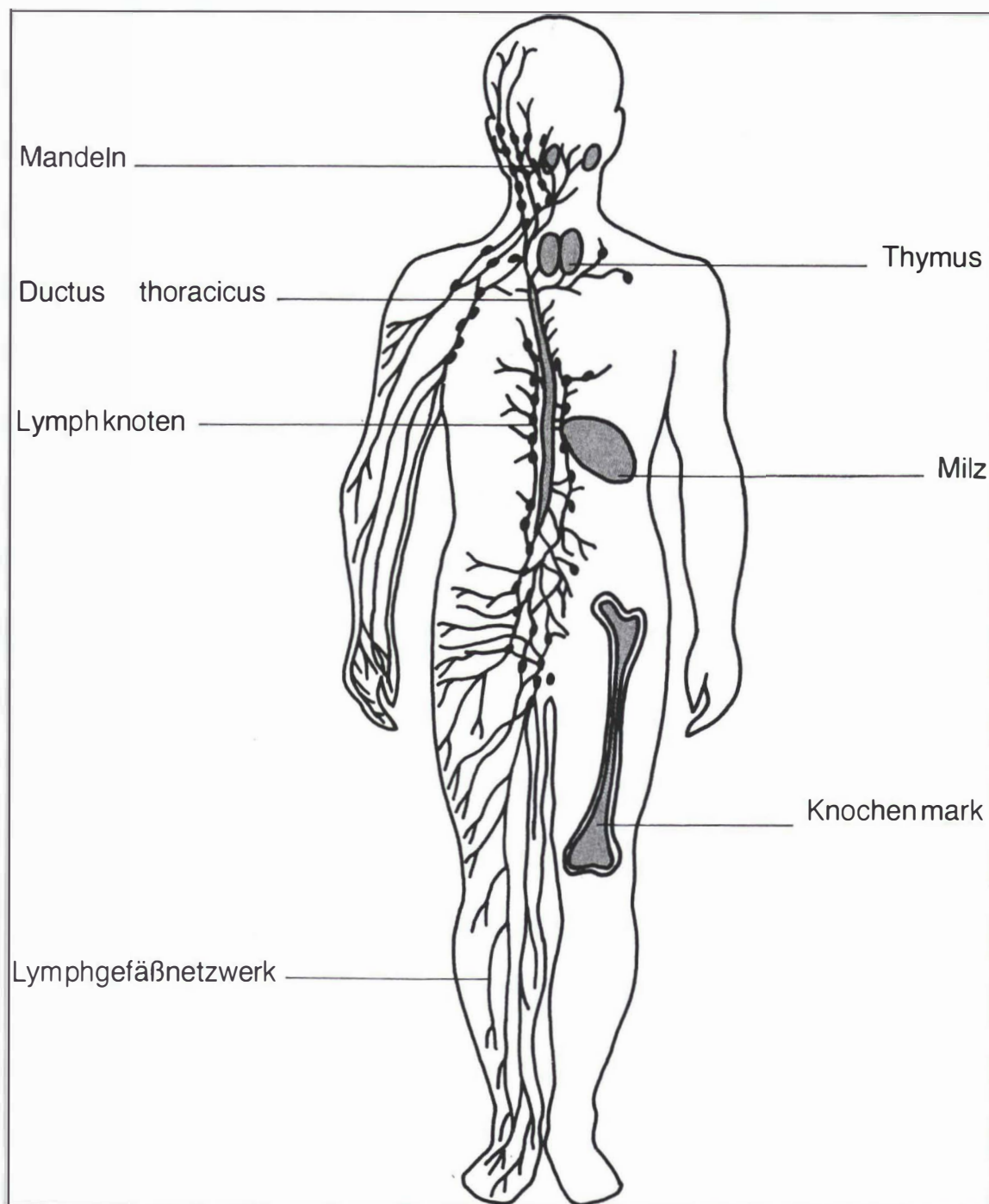


Abb. 12 Schematische Darstellung der hauptsächlichsten am Aufbau des Immunsystems des Menschen beteiligten Gewebes.

Geschehens wandern und mit dem eindringenden Fremdmaterial in enge Berührung („Kampf Mann gegen Mann“) kommen und diese zerstören. Diese Art der Abwehr wählt der Organismus vor allem im Fall von Virusinfektionen, bei Infektionen mit schwer aufschließbaren Bakterien (z. B. Tuberkulose), bei genetisch nicht verträglichen Organtransplantaten usw. Die Zerstörung der fremden Zellen bzw. Organe erfolgt hier nicht durch Antikörper, sondern durch kleinmolekulare, von den T-Killer-Zellen abgesonderte Stoffe, sogenannte Zytotoxine.

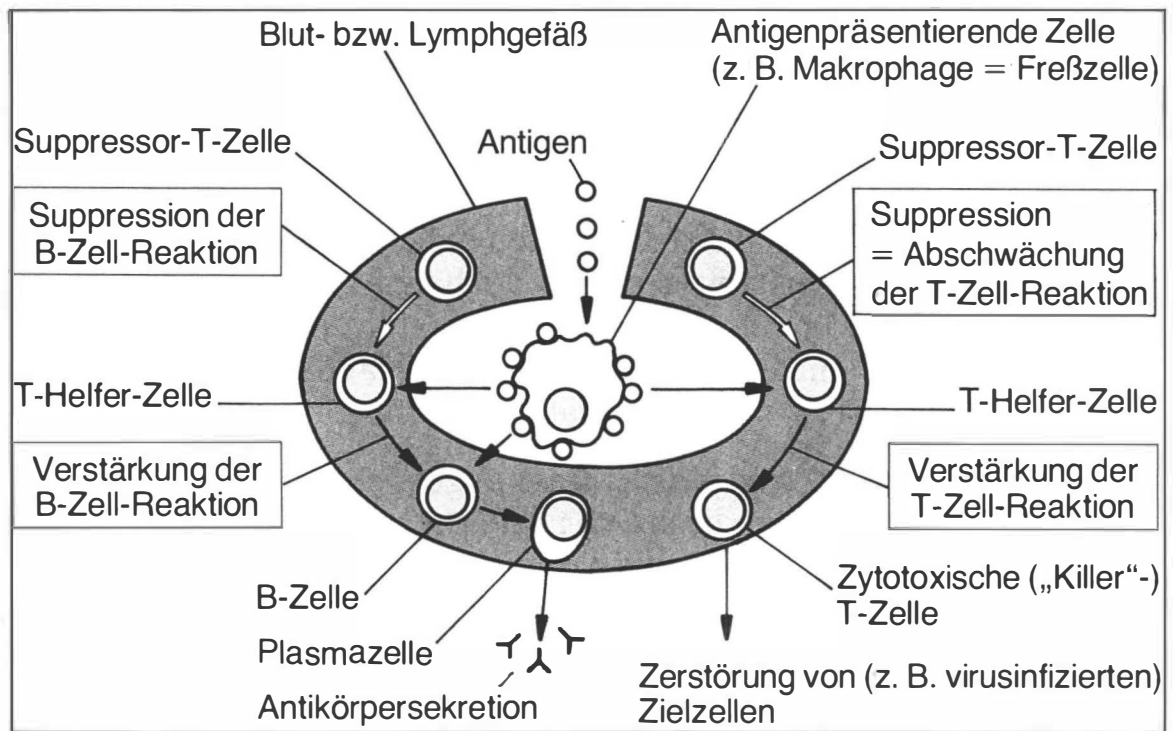


Abb. 13 Schematische Darstellung des Ablaufs einer Immunreaktion. Schraffierte Struktur = Blutgefäß bzw. Lymphgefäß. Zunächst Aufnahme von Fremdmaterial (z. B. Bakterien), das von Freßzellen (= Makrophagen) aufgearbeitet und an deren Oberfläche präsentiert wird (= antigenpräsentierende Zelle). Auf Kontakt mit diesem Material kann nun von antikörperproduzierenden (= B-)Zellen oder von zytotoxischen Lymphozyten (= Killer-T-Zellen) geantwortet werden. Sowohl die humorale Immunreaktion als auch die zelluläre Immunreaktion unterliegen verstärkenden (durch sogenannte T-Helfer-Zellen) und abschwächenden (durch sogenannte T-Supressor-Zellen) Einflüssen (nach *Staines, Brostoff u. James*).

Den T-Helfer-Zellen kommt in der „Soziologie des Immunsystems“ eine zentrale, verstärkende Rolle zu (s. Abb. 13). Eine weitere wichtige sogenannte Subpopulation von Lymphozyten sind die T-Suppressor-Zellen, welche, wie der Name schon sagt, eine unterdrückende Wirkung auf die Immunreaktion besitzen. Die Stärke der immunologischen Antwort auf den Kontakt mit einem Antigen von außen hängt von der subtil geregelten Balance zwischen T-Helfer- und T-Suppressor-Zellen ab, wie dies in Abb. 13 schematisch dargestellt ist.

Immunpathologie

Bisher wurden ausschließlich die positiven, also schützenden Aspekte von Immunreaktionen besprochen. Es gibt aber auch zahlreiche Erkrankungen, denen eine gestörte Funktion des Immunsystems zugrunde liegt. Man kann prinzipiell Krankheiten unterscheiden, die auf einem Mangel der Immunabwehr beruhen und solche, denen überschießende Reaktionen zugrunde liegen. Zur ersteren Art gehört beispiels-

weise das derzeit so aktuelle erworbene Immundefizienzsyndrom (acquired immunodeficiency syndrome = AIDS), aber auch die verschiedensten bösartigen Tumoren. In unserem Körper entstehen nämlich dauernd Tumorzellen, die allerdings durch die immunologische Überwachung sofort erkannt und eliminiert werden. Als ein Hauptgrund für das Auftreten von Tumoren hat sich in vielen Fällen eine mangelnde Funktion des Immunsystems erwiesen, was auch den Umstand erklärt, daß bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie oder bei Kindern mit angeborenen Immundefizienzkrankungen die Häufigkeit von Tumoren signifikant höher ist als in der Normalbevölkerung.

Besonders interessant sind jene Erkrankungen, bei denen die Tatsache, daß wir ein Immunsystem besitzen, nicht segensreich, sondern für den Organismus schädlich ist, also die sogenannten *immunologischen Überempfindlichkeitsreaktionen*. Beispiele dafür sind Allergien und verschiedene Berufsekzeme, sowie die große Gruppe der Autoimmunerkrankungen. Bei letzteren handelt es sich um Krankheiten, bei denen das Immunsystem paradoxerweise körpereigene Zellen, Organe und Organsysteme angreift und schließlich zerstört. Zu den Autoimmunerkrankungen gehören viele Krankheiten von hormonproduzierenden Drüsen, wie zum Beispiel die jugendliche Insulin-abhängige Zuckerkrankheit, aber auch die große Gruppe des rheumatischen Formenkreises, die multiple Sklerose und viele andere. Schließlich ist auch noch zu erwähnen, daß natürlich die Abstoßung eines Organtransplantats zu den immunologischen Überempfindlichkeitsreaktionen gezählt wird und daß das Immunsystem hier zwar nur seiner normalen Aufgabe, nämlich ein fremdes Organ zu eliminieren, nachkommt, dieser Prozeß aber für den betroffenen Patienten mit lebensbedrohlichen Komplikationen verbunden ist.

Neben dem Bestreben, weiteren Einblick in die Funktionsweise, insbesondere die eingangs erwähnte Regulation des Immunsystems, zu gewinnen, ist es ein Hauptanliegen der modernen Immunologie, ein Zuwenig oder ein Zuviel an Immunreaktion durch geeignete therapeutische Maßnahmen zu korrigieren. Man faßt diese Möglichkeit der Beeinflussung des Immunsystems in positiver oder negativer Weise unter dem Begriff *Immunmodulation* zusammen.

Zu immunmodulatorischen Maßnahmen bei Immundefizienzkrankungen gehört der Ersatz jener Anteile bzw. Produkte des Immunsystems, die bei dem jeweiligen Patienten defekt sind, also etwa die Transplantation von Knochenmark bei Menschen, die einer hohen Strahlendosis ausgesetzt waren oder die Injektion von schützenden Antikörpern, die aus dem Blut eines anderen, bereits immunen Individuums isoliert worden sind (γ -Globulin-Injektionen zum Schutz gegen Hepatitis, Zekkenenzephalitis usw.). Weitere Bestrebungen gehen dahin, nicht ganze

Zellpopulationen, wie beispielsweise Knochenmark, zu transferieren, sondern nur bestimmte, sogenannte Mediatorssubstanzen, d. h. jene Signalstoffe, mit denen sich die Zellen des Immunsystems untereinander verständigen bzw. mittels derer sie ihre Abwehrfunktion, z. B. die Zerstörung von eingedrungenen fremden Zellen, bewerkstelligen. Zu solchen positiv immunmodulatorischen Molekülen, die man heute zum Teil auch schon gentechnologisch herstellen kann, zählen etwa das Interleukin 1, das Interleukin 2 und das γ -Interferon. Die meisten dieser Therapieansätze befinden sich noch im Versuchsstadium, werden aber Hand in Hand mit der Weiterentwicklung der Gentechnologie von zunehmender praktischer Bedeutung sein.

Viel schwieriger ist die Situation im Fall der immunologischen Überempfindlichkeitsreaktionen, bei welchen die Immunreaktion unterdrückt werden soll. Das Hauptproblem besteht hier darin, daß beispielsweise bei einem Patienten mit einer Autoimmunerkrankung zwar die Autoimmunreaktion, welche zur Zerstörung eines Organs oder Organsystems, zum Beispiel von Gelenken, führt, unterdrückt werden soll, aber andererseits seine volle Abwehrfähigkeit gegen andere Antigene, z. B. verschiedenste Mikroorganismen erhalten bleiben muß. Bis heute steckt diese sogenannte antigenspezifische Immunsuppression noch in den Kinderschuhen, und wir müssen uns unspezifischer Methoden, wie z. B. der Verabreichung von Nebennierenrindenhormonen und ähnlicher Substanzen, wie Cortison, bedienen. Diese Medikamente beeinflussen nicht nur das Immunsystem und die in Frage stehende Immunreaktion, sondern auch viele andere Zellen des Körpers, was häufig zu unerwünschten Nebenwirkungen führt.

Ergänzende Methoden zum Tierversuch

Das vorliegende Buch trägt den Titel „Alternativen zum Tierversuch“. Im Bereich der Immunologie gibt es zum Tierversuch keine Alternative, er wird also noch für einige Zeit unverzichtbar sein, was nicht bedeuten soll, daß Tierversuche nicht auch auf diesem Forschungsgebiet in zunehmendem Maße durch andere Methoden ergänzt werden können. In den vorhergehenden Abschnitten wurde versucht, darzulegen, daß das Immunsystem aus vielen Arten verschiedener Zellen besteht, die in verschiedensten Organen und auch zirkulierend im peripheren Blut vorhanden sind und die untereinander in Form eines komplizierten Netzwerkes kommunizieren. Außerdem sind die Zellen des Immunsystems in enger Wechselbeziehung mit anderen Systemen des Organismus, insbesondere den beiden anderen wichtigen Kommunikationssystemen, dem Nervensystem und dem Hormonsystem. Dazu kommt noch, daß die Zellen des Immunsystems in engem Kontakt mit dem Bindegewebssystem, z. B. den Retikulinfasern, stehen und daher

auch von dieser Seite aus eine isolierte Betrachtungsweise heute noch sehr schwierig ist. Wenn man also überhaupt von „Alternativen zum Tierversuch“ sprechen kann, so nur unter der Voraussetzung, daß bestimmte, man könnte sagen „vorbereitende“ Untersuchungen in Zellkultur durchgeführt werden können, die aber dann letzten Endes vor der Anwendung beim Menschen immer noch im Versuchstier, also einem Gesamtorganismus, verifiziert werden müssen. Es ist weiterhin – wie in der gesamten biomedizinischen Forschung – wichtig, sich vor Augen zu halten, daß für den Menschen relevante Befunde aus Zellkulturexperimenten oder Tierversuchen nur dann erhalten werden, wenn die entsprechenden Untersuchungssysteme die Verhältnisse beim Menschen widerspiegeln. So ist es bekanntlich schwierig bzw. unmöglich, menschliche Tuberkelbazillen in der Ratte zu züchten, während dies beim Meerschweinchen sehr wohl erfolgreich ist. Weiterhin kann man die Erreger der Lepra interessanterweise nur in dem für uns sehr exotischen Gürteltier propagieren, nicht aber in verschiedensten Standardlaboratoriumstieren. Andererseits gibt es aber bestimmte Regulationsmechanismen der Lebensvorgänge, die von einfachsten Lebewesen, z. B. Bakterien, bis herauf zum Menschen konstant gehalten wurden. Dies ist der Grund dafür, daß die meisten molekularbiologischen Erkenntnisse, die bekanntlich an Prokaryonten gewonnen wurden, auch für Eukaryonten und somit für die Vorgänge im Menschen anwendbar sind. Dabei gibt es aber wieder bestimmte Ausnahmen: Die moderne Gentechnik bedient sich im allgemeinen bestimmter Bakterien, um in diese DNS-Sequenzen aus Säugetieren einzuschleusen und sie dort zur Expression zu bringen. Viele Säugetierproteine funktionieren aber erst dann optimal, wenn sie auch biochemische Veränderungen durchgemacht haben, die in der Zelle erst *nach* der Übersetzung der Nukleinsäurebotschaft ablaufen. Man nennt solche Vorgänge posttranslational, und dazu zählt beispielsweise die Anheftung von Zuckern an Aminosäureketten, die sogenannte Glykosilierung. Da Bakterien nicht glykosilieren können, sind manche der gentechnologischen Produkte aus Prokaryonten weniger aktiv als die von Eukaryonten produzierten.

Der Umfang des vorliegenden Beitrags erlaubt es nicht, die zahlreichen Beispiele zu diskutieren, bei denen immunologische *In-vitro-Methoden* *In-vivo-Untersuchungen* ergänzen können. Diese Problematik soll daher nur anhand von einigen ausgewählten Beispielen besprochen werden, welche zum Forschungsgebiet des Instituts für Allgemeine und Experimentelle Pathologie der Medizinischen Fakultät der Universität Innsbruck zählen. Dabei ist zu betonen, daß gerade der Immunologie auf dem Gebiet der Ergänzung von *In-vivo-Untersuchungen* durch *In-vitro-Methoden* eine Pionierrolle zugekommen ist, von der heute auch viele andere Disziplinen profitieren.

Monoklonale Antikörper

Jeder, auch der engagierteste Tierversuchsgegner, ist bereits bewußt oder unbewußt in den Genuß der Erkenntnisse von Tierversuchen gekommen. Ich denke dabei nicht nur an die Entwicklung von Impfstoffen, Medikamenten usw., sondern auch an Untersuchungen, von denen die breite Bevölkerung gar nicht weiß, daß sie direkt auf Tierversuchen beruhen. Dies gilt beispielsweise für die Tatsache, daß in den meisten europäischen Ländern, so auch in Österreich, jedes neugeborene Kind auf eine gewisse Anzahl von möglichen angeborenen Schäden (in Österreich insgesamt ca. 10) untersucht wird. Dabei handelt es sich um angeborene Erkrankungen wie Schilddrüsenfunktionsstörungen und Stoffwechselkrankheiten, bei denen der Spiegel bestimmter Substanzen im Blut nachgewiesen werden muß. Bei Vorhandensein einer solchen Störung können in vielen Fällen entsprechende Maßnahmen, z. B. lebenslange Diät usw. ergriffen werden, die der Verhinderung von schwersten Schäden, die bis zur völligen Verblödung führen können, dienen. Die Bestimmung des Blutspiegels der meisten Substanzen, übrigens auch des Medikamentenspiegels bei Herzkranken, Personen mit Infektionskrankheiten, Epileptikern, der Nachweis von Hormonen im Blutserum und im Harn, erfordert sehr empfindliche Meßmethoden, wobei die Nachweisgrenze der konventionellen chemischen Methoden im allgemeinen nicht ausreicht. Man bedient sich dazu fast ausnahmslos immunologischer Methoden. Dies funktioniert im Prinzip folgendermaßen: Ein Kaninchen wird beispielsweise mit dem menschlichen Schwangerschaftshormon, dem von der Plazenta produzierten humanen Choriongonadotropin (HCG), immunisiert, es erkennt dieses Hormon als fremd und bildet dagegen Antikörper. Diese Antikörper können aus dem Blutserum des Kaninchens isoliert werden und haben aufgrund der Spezifität der immunologischen Reaktion (s. oben) die Fähigkeit, nur mit diesem einen Hormon, nämlich dem HCG, zu reagieren. Wenn man nun solche gereinigte Antikörper unter geeigneten Voraussetzungen in einem Reagenzröhrchen mit dem Harn einer schwangeren Frau mischt, so kommt es zu einer immunologischen Reaktion, die es erlaubt, die genaue Konzentration dieses Hormons zu bestimmen. Alle käuflichen Schwangerschaftstests beruhen auf diesem Prinzip. Das gleiche gilt für die Bestimmung von Blut- und Harnspiegeln anderer Substanzen, von denen einige erwähnt wurden.

Im Jahre 1975 ist es den späteren Nobelpreisträgern CESAR MILSTEIN und GEORGES KÖHLER gelungen, eine Methode zur Herstellung von sogenannten monoklonalen Antikörpern zu etablieren, welche die medizinische Diagnostik, aber auch den Nachweis verschiedenster Substanzen in allen Gebieten der biologischen Forschung revolutioniert haben. Das Prinzip dieser Methode soll am Beispiel der Herstellung von Antikörpern gegen HCG kurz skizziert werden. Man muß nach wie vor

ein Tier, im allgemeinen eine Maus, mit HCG immunisieren. Das Immunsystem dieser Maus wird nun dieses HCG als fremd erkennen und dagegen Antikörper produzieren. Natürlich kann man aus einer Maus nur sehr wenig Blut gewinnen, es wäre also nicht sehr sinnvoll, ein so kleines Tier für die Herstellung von Antikörpern für diagnostische Zwecke zu verwenden. Die Königsidee von KÖHLER und MILSTEIN bestand nun darin, einer solchen Maus die Milz zu entnehmen, daraus jene Zellen zu isolieren, welche zur Antikörperbildung gegen HCG befähigt sind und diese mit bestimmten Mäusetumorzellen zu fusionieren. Es entstanden dadurch Gebilde, die aus einer Milzzelle und einer Tumorzelle bestehen, sogenannte Hybridome. Der eine Partner eines solchen Hybridoms, die Milzzelle, verleiht dem Hybridom die Fähigkeit, Antikörper gegen HCG zu produzieren, die Tumorzelle steuert die Unsterblichkeit in Zellkultur bei. Durch komplizierte Selektionsmethoden ist es möglich, aus Millionen von Hybridomen jenes einzelne auszuwählen, das Antikörper von der genau gewünschten Spezifität und Bindungsstärke für einen bestimmten Zweck produziert. Da ein Hybridom aus lauter Nachkommen einer einzigen Milzzelle besteht, also eine identische Zellfamilie (einen Klon) darstellt, bezeichnet man die Produkte dieser Hybridome als *monoklonale Antikörper*. Dieses Hybridom kann man nun in Zellkultur zur Teilung und zum weiteren Wachstum bringen, und man hat damit eine „Fabrik“, die unter geeigneten Zellkulturbedingungen auf lange Zeit in das Nährmedium Antikörper mit den gewünschten Charakteristika abgeben kann. Eine solche Zellkultur kann je nach Bedarf in kleinen Gefäßen, aber auch in großen Flaschen und sogar in industriellen Fermentern vorgenommen werden, so daß im Prinzip zwar am Anfang einige wenige Mäuse geopfert werden müssen, daß aber nach der Etablierung des entsprechenden Hybridoms keine Tierversuche mehr notwendig sind. Solche Hybridome kann man auch in flüssigem Stickstoff bei -196°C einfrieren, praktisch unbegrenzt lange halten und bei Bedarf wieder auftauen und weiterzüchten.

HCG wird bereits wenige Tage nach Beginn einer Schwangerschaft in großen Mengen gebildet; ein erheblicher Anteil wird im Harn ausgeschieden. Der Nachweis von HCG im Harn ist damit ein sicherer Beweis für eine eingetretene Schwangerschaft. Bis vor etwa 20 Jahren wurde ein Harnextrakt Mäusen oder Kröten injiziert. Enthielt er HCG, beobachtete man an den Tieren hormonelle Veränderungen, – ein biologischer Test auf HCG (s. S. 130–131). Ein Labor, das diesen Schwangerschaftstest routinemäßig durchführte, brauchte pro Jahr bis zu 10000 Mäuse oder Kröten! Nachher wurden diese Tests durch immunologische Tests abgelöst, wozu man sogenannte polyklonale Antikörper, etwa die oben erwähnten, in Kaninchen hergestellten, verwendete. Heute schließlich können Schwangerschaftstests mittels monoklonaler

Antikörper durchgeführt werden, die ausschließlich in Zellkultur im Großmaßstab produziert werden.

Gentechnische Darstellung von entzündungshemmenden Faktoren

Bestimmte Nebennierenrindenhormone, sogenannte Glucocorticoide, haben neben ihrer eigentlichen Hormonwirkung immunsuppressive und entzündungshemmende Eigenschaften. Dies wird bekanntlich dadurch ausgenützt, daß Glucocorticoid-ähnliche Medikamente, wie das Cortison, zur Unterdrückung von Entzündungen erfolgreich angewendet werden. Nun wirken aber Glucocorticoide nicht direkt auf jene Zellen, die im Rahmen einer Entzündung aktiviert werden und entzündungsfördernde Substanzen, z. B. sogenannte Prostaglandine, produzieren, sondern auf indirekte Weise. Glucocorticoide haben nämlich die Fähigkeit, in bestimmten Zellen, den bereits erwähnten Freßzellen oder Makrophagen, Gene zu aktivieren, die ihrerseits in diesen Zellen zur Produktion von Eiweißstoffen führen, welche dann eine entzündungshemmende Wirkung haben. Die erste solche Substanz, welche durch Glucocorticoide induziert wird und deren Gen isoliert, kloniert und sequenziert werden konnte, ist das sogenannte Lipomodulin. Dieses Lipomodulin verhindert die Produktion von Prostaglandinen, indem es ein für die Prostaglandinsynthese wesentliches Enzym, die Phospholipase A2, hemmt. Die Wirkung des Cortisons ist also kein direkter, sondern ein indirekter, etwa durch das Lipomodulin medierter Effekt. Abgesehen von der entzündungshemmenden Wirkung haben Glucocorticoide bekanntlich auch gewisse Nebenwirkungen, die ihre Anwendung als immunsuppressive oder entzündungshemmende Medikamente limitieren. Zu diesen Nebenwirkungen gehören beispielsweise Magengeschwüre, der Verlust von Knochensubstanz, die Einschränkung der körpereigenen Nebennierenrindenfunktion usw. Die gentechnologische Darstellung von Lipomodulin und anderen, heute noch nicht genau identifizierten, durch Glucocorticoide induzierten Substanzen mit ähnlichem Wirkungsspektrum würde eine entzündungshemmende Therapie ohne die unerwünschten Nebenwirkungen der Glucocorticoide erlauben.

Praktisch wird dies so durchgeführt, daß aus der Desoxyribonukleinsäure (DNS) von Makrophagen-Zellkulturen nach Behandlung mit Glucocorticoiden jene Gene isoliert, kloniert und sequenziert werden, welche vor Zugabe des Hormons nicht aktiv waren. Solche Gene werden dann in Prokaryonten oder mittels entsprechender Vektoren auch in Eukaryonten eingebracht, die dann die entsprechenden Proteine in großer Menge und reiner Form exprimieren.

Für die Klonierung solcher Gene sind also im Prinzip keine Tierversuche notwendig, für die Analyse einer entzündungshemmenden Wirkung der gentechnologisch hergestellten Produkte kann allerdings heu-

te auf Tierversuche noch nicht verzichtet werden, da eine Entzündung bekanntlich ein sehr komplexer Prozeß ist, der sich in Blutgefäßen abspielt und an dem auch viele andere Organsysteme, insbesondere das Bindegewebssystem und das Nervensystem, beteiligt sind, so daß ein entzündungshemmender Effekt nur in einem Gesamtorganismus geprüft werden kann.

Wechselbeziehung zwischen Immunsystem und Hormonsystem

Wie bereits erwähnt, gibt es einen „Dialog“ zwischen Immunsystem und Hormonsystem. Wie bei jedem Dialog handelt es sich hier um in beide Richtungen ablaufende Prozesse. Im vorigen Abschnitt wurde erwähnt, daß bestimmte Hormone die Funktionen des Immunsystems unterdrücken können. Dies gilt aber nicht nur für Nebennierenrindenhormone, sondern es wurde in letzter Zeit in zunehmendem Maße klar, daß auch andere Hormone, wie etwa die sogenannten Katecholamine (aus dem Nebennierenmark und aus dem Gehirn), bestimmte Hormone aus der Hirnanhangdrüse (Wachstumshormon, Prolactin), Schilddrüsenhormone usw. einen großen Einfluß auf die immunologische Reaktionsfähigkeit haben. So führt beispielsweise der Verlust der Hirnanhangdrüse zu einem drastischen Abfall der immunologischen Abwehr, der durch Injektion von Wachstumshormon und Prolactin wieder aufgehoben werden kann.

Andererseits produzieren interessanterweise auch Lymphozyten bestimmte Faktoren, die das Hormonsystem beeinflussen. So steigen z. B. bei Immunisierung durch Impfung oder echte Infektion Nebennierenrindenhormone, insbesondere das Corticosteron bzw. das Cortisol, an, was wahrscheinlich dazu führt, daß die Immunreaktion nicht unendlich weiterläuft, sondern daß nur so viele Antikörper produziert werden, wie in diesem Fall notwendig sind. Man kann nun Kulturen von Nebennierenrindenzellen mit der Nährflüssigkeit von stimulierten Lymphozyten versetzen und zeigen, daß es in diesem Fall zur vermehrten Ausschüttung von Nebennierenrindenhormonen kommt. Dieses Testsystem kann auch dafür verwendet werden, um den Effekt von gereinigten Faktoren aus der Nährlösung von Lymphozytenkulturen zu überprüfen, bevor sie im Versuchstier oder im Menschen zur Anwendung kommen. Auch hier gilt wieder die eingangs gemachte Bemerkung, daß die Zellkultur in den meisten Fällen dazu dient, bestimmte neue Kenntnisse zu gewinnen und diese Untersuchungen bis zu einem gewissen Stadium voranzutreiben, in dem dann eine Untersuchung im Gesamtorganismus notwendig wird.

Altersforschung

Obwohl das Phänomen des Alterns jeden einzelnen Menschen betrifft und die einschneidendste persönliche Erfahrung jedes Individuums darstellt, ganz abgesehen von der sozioökonomischen Bedeutung dieses

Problemkreises, wird der Altersforschung im Vergleich zu anderen Gebieten bisher nur relativ wenig Bedeutung zugemessen. Dazu trägt sicher die Tatsache bei, daß das Phänomen des Alterns vom einzelnen zum Großteil verdrängt wird, da er sonst die damit verbundenen Veränderungen körperlicher, seelischer und geistiger Natur noch schwerer verkraften würde. Dies sollte aber die Gesellschaft als ganzes nicht davon abhalten, diesem zentralen Problem der menschlichen Existenz vermehrt Aufmerksamkeit zu schenken. Das gilt sowohl für die rein somatischen Aspekte des Alterns, wie auch für die psychischen, soziologischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte. In den westlichen Ländern umfaßt die Gruppe der über 60jährigen schon 12–15% der Gesamtbevölkerung und wird in den nächsten Jahrzehnten weiter ansteigen. Das gleiche gilt, mit zeitlicher Verzögerung, in vermehrtem Maße für die heute noch nicht so hoch entwickelten Länder, deren Hauptproblem derzeit noch die hohe Geburtenrate bei geringerer mittlerer Lebenserwartung darstellt.

Da das Altern ein multifaktorieller Prozeß ist, sind Zellkulturuntersuchungen nur zu einem gewissen Grad repräsentativ für jene Vorgänge, die *in vivo* ablaufen. Bestimmte Fragen können aber doch durch in geeigneter Weise konzipierte *In-vitro*-Studien gelöst werden.

Ein interessantes Problem ist beispielsweise das Paradoxon, daß alte Menschen bekanntlich auf immunologische Reize aus der Umwelt (sogenannte exogene Antigene) schlechter antworten als junge und daher anfälliger für Infektionen und Tumoren sind, während sie gegen körpereigene Antigene (Autoantigene) stärker reagieren. Das heißt also, daß die Fähigkeit des Immunsystems, zwischen „Selbst“ und „Nicht-Selbst“ zu unterscheiden, im Alter in zunehmendem Maße verloren geht. Einer der Gründe für die veränderte immunologische Reaktionsfähigkeit im Alter scheint darin zu liegen, daß der Cholesterinstoffwechsel der Zellen, inklusive jener des Immunsystems, nicht mehr so gut funktioniert wie in der Jugend. Die Störung besteht unter anderem darin, daß Lymphozyten, aber natürlich auch andere Zellen des Körpers, die Aufnahme von Cholesterin aus der Umgebung und damit die intrazelluläre Produktion von Cholesterin nicht mehr so gut regeln können. Dies führt dazu, daß die Oberflächenzellmembran im Alter visköser, d. h. starrer wird als bei jüngeren Individuen, was die oben erwähnte Kommunikation der Lymphozyten mit anderen Zellen erschwert und zu den Phänomenen der veränderten Immunreaktion führen könnte.

Man kann nun Lymphozyten von alten Menschen aus dem Blut isolieren und in Zellkultur in geeigneter Weise so „modulieren“, daß ihre Oberflächenmembran fluidisiert, d. h. „verjüngt“ wird. Dies ist z. B. durch die Zugabe von Phospholipiden (z. B. Lecithin) möglich, und die so behandelten Lymphozyten zeigen in Zellkultur eine Funktion, welche jener von Lymphozyten junger Spender entspricht. Diese „Verjün-

gung“ kann durch Zugabe von Cholesterin in geeigneter Form in das Zellkulturmedium wieder rückgängig gemacht werden. Auch hier wurde erst nach Abschluß von orientierenden und sehr aufwendigen Versuchen in Zellkultur beim lebenden Menschen (z. B. durch Arbeitsgruppen in Israel) durch entsprechende Behandlung mit fluidisierenden Phospholipiden schließlich eine Verbesserung der Immunreaktion erreicht.

Die hier erwähnten Beispiele umfassen natürlich keineswegs alle Möglichkeiten von *In-vitro*-Versuchen zur Ergänzung bzw. Vorbereitung von *In-vivo*-Behandlungen. Sie zeigen aber deutlich, daß gerade in der Immunologie in den letzten Jahren auf diesem Gebiet bedeutende und teilweise sehr überraschende Fortschritte gemacht wurden. So ist etwa die Erforschung der Ursache, der Behandlungsstrategien und der eventuellen Möglichkeiten einer Vorbeugung gegen die Erkrankung am erworbenen Immundefizienzsyndrom (AIDS) ein gutes Beispiel dafür, wie molekularbiologische Methoden, *In-vitro*-Techniken und Tierversuche in Kombination in relativ kurzer Zeit unser Wissen über diese neue Seuche in erstaunlicher Weise vermehrt haben. Die Fortschritte der molekularbiologischen Forschung haben es mit sich gebracht, daß das Immundefizienzvirus (HIV, früher HLTV III/LAV) in kürzester Zeit identifiziert und bestimmte Anteile davon gentechnologisch hergestellt werden konnten. Durch geeignete Zellkulturmethoden kann das Virus zwar vermehrt und für diagnostische Zwecke angewendet werden, aber schließlich werden Tierversuche unumgänglich für jeden Fortschritt auf therapeutischem oder präventivem Gebiet notwendig sein. Wichtig ist es in diesem Fall, sich vor Augen zu halten, daß AIDS-Forschung am Versuchstier nur unter Verwendung von Affen, insbesondere Schimpansen, möglich ist, da andere Tiere mit dem AIDS-Virus nicht infiziert werden können bzw. keine Krankheitssymptome entwickeln. Da es bei bereits infizierten Menschen für eine Impfung zu spät ist und die Erprobung eines AIDS-Impfstoffes an Gesunden selbstverständlich ethisch nicht zu vertreten wäre, gibt es hier keine Alternative zum Tierversuch.

Schließlich ist noch die Anwendung von Computern zu erwähnen, welche durch Zugang zu nationalen und internationalen Datenbanken nicht nur unnötige Tierversuche, sondern die Duplizierung von Experimenten, sei es *in vivo* oder *in vitro*, verhindern. Wenn beispielsweise heute eine Gensequenz in einem Labor isoliert und sequenziert wurde, so kann diese Sequenz durch Zugang zu entsprechenden Datenbanken sofort mit allen bisher bekannten Gensequenzen verglichen und dadurch verhindert werden, daß man sich auf ein in einem anderen Labor vielleicht schon kloniertes Gen konzentriert.

Zusammenfassend soll also betont werden, daß Tierversuche oder die direkte Anwendung am Menschen in den meisten Fällen nur zur Bestä-

tigung von bereits *In-vitro*-erhobenen Versuchen herangezogen werden.

Schutz des werdenden Lebens

Pränataltoxikologie

D. NEUBERT

Es ist für die Eltern zweifellos ein erschütterndes Erlebnis zu erfahren, daß ihr Kind mit schweren Fehlbildungen geboren wurde. Sehr bald wird dann häufig auch die Frage nach der möglichen Ursache gestellt, und es wird gerätselt, ob die abnorme vorgeburtliche Entwicklung hätte vermieden werden können.

Da es grundsätzlich zwei Entstehungsmöglichkeiten für grob-strukturelle Fehlbildungen gibt, nämlich:

- „endogene“, d. h. genetisch oder „spontan“ ausgelöste, und
- „exogene“, d. h. durch äußere Ursachen hervorgerufene,

ergibt sich für den Arzt das Problem zu entscheiden, welcher Mechanismus im vorliegenden Fall am wahrscheinlichsten zu der pathologischen Entwicklung geführt hat. Dies setzt natürlich voraus, daß überhaupt eine definierbare Ursache für die betreffende Fehlentwicklung erkannt werden kann. Nur dann ergibt sich auch die Chance, daß ein ähnliches Ereignis wenigstens in der Zukunft bei anderen Schwangerschaften verhindert werden kann.

Es soll gleich an dieser Stelle betont werden, daß für den Einzelfall fast nie mit hinreichender Sicherheit zu beweisen ist, welche Ursache für die entsprechende Fehlentwicklung verantwortlich gemacht werden kann. Die Erkennung eines äußeren Faktors als auslösendes Agens einer abnormen pränatalen (vorgeburtlichen) Entwicklung basiert immer auf statistischen Erhebungen; in der Regel an sehr vielen Mutter-Kind-Paaren; die Risikoabwägung bleibt immer eine statistische Aussage.

Überlegungen zur Häufigkeit „endogener“ oder „exogener“ Faktoren als Ursache einer pränatalen Fehlentwicklung

Beim Menschen (und soweit wir es beurteilen können, bei allen Primaten) ist eine gestörte Pränatalentwicklung offenbar kein seltenes Ereignis. Bei unserem heutigen Wissensstand können wir davon ausgehen, daß im Mittel nahezu 50% aller im Uterus implantierten Keime vor der Geburt absterben (etwa 35% bald nach der Implantation, 10–15% als klinisch sichtbare Aborte). Der Grund für diese pränatalen Verluste muß wahrscheinlich in endogenen Faktoren gesucht werden (z. B. „spontan“ auftretende Chromosomen-Anomalien); auch die Fehlbil-

dungsrate ist pränatal offenbar sehr viel höher, als sie sich bei der Geburt offenbart.

Der Anteil exogen (d. h. durch embryo-/fetotoxische Agenzien) ausgelöster embryo- bzw. fetotoxischer Effekte (einschließlich Fehlbildungen) an der Gesamtzahl abnormer pränataler Entwicklungen ist heute schwer (oder gar nicht) abzuschätzen. Möglicherweise ragen derartige z. B. substanz ausgelöste Ereignisse nur dann aus dem „background“ der überwiegend endogen verursachten Abnormitäten heraus (ca. 3% aller Lebendgeborenen zeigen stärkere Fehlbildungen), wenn sie in einer Population durch eine bestimmte Noxe *gehäuft* (s. z. B. Thalidomid) ausgelöst werden.

Es gibt zur Zeit keine Strategie, die es gestattet, die „Spontanrate“ von kongenitalen (d. h. bei der Geburt vorhandenen) Abnormitäten zu vermindern; man kann höchstens bei einer intrauterin festgestellten Fehlbildung das sich entwickelnde Kind töten. Beim heutigen Stand unserer wissenschaftlichen Erkenntnisse kann nur der Versuch gemacht werden, die Ursachen der exogen ausgelösten kongenitalen Abnormitäten zu erkennen, um dann entsprechende Expositionen zu vermeiden.

*Nachweis oder Ausschluß eines pränatal-toxischen Potentials
oder einer entsprechenden Potenz bei bestimmten Expositionen*

Medizinisch-wissenschaftlich überzeugende Aussagen zur embryotoxischen (oder speziell einer teratogenen) Potenz eines Agenz können nur beim Vorliegen umfangreicher und sorgfältig erhobener Daten von Beobachtungen beim Menschen (Epidemiologie) gemacht werden. Daraus ergibt sich zwangsläufig, daß ein schädigender Effekt zuerst einmal beim Menschen aufgetreten sein muß, damit er (hoffentlich recht frühzeitig) erkannt werden kann. In jedem Fall werden hunderte, ja vielleicht tausende von Schädigungen eingetreten sein müssen, bevor ein Kausalzusammenhang klar ersichtlich wird, und die Wirkung des schädigenden Agenz ausgeschaltet werden kann.

Ogleich die Bedeutung terato-epidemiologischer Studien unbestritten ist, wird die Aussagekraft solcher Studien oft – insbesondere vom Nicht-Fachmann – überschätzt. Jede einzelne Studie kann prinzipiell nur einen *Verdacht* erregen; es kann nie ein Kausalzusammenhang *bewiesen* werden. Ein verlässliches Bild (sowohl für den Nachweis als insbesondere auch für den Ausschluß einer bestimmten Wirkung) ergibt sich erst beim Vorliegen *mehrerer* sorgfältig durchgeführter und genügend großer (und damit entsprechend teurer) Studien.

Epidemiologische Untersuchungen am Menschen eignen sich also prinzipiell nicht zur primären Prävention. Die Anwendung schädigender Agenzien kann nur verhindert werden, wenn ihr toxisches Potential bereits frühzeitig, d. h. vor einer Exposition von Menschen, erkannt

wurde. Dies gelingt nur durch entsprechende experimentelle Untersuchungen; hier liegt die Notwendigkeit und der Wert solcher Studien und Tests.

Jetzige Situation der Testung auf reproduktionstoxische Wirkungen

Eine Testung auf mögliche reproduktionstoxische Wirkungen einer Substanz erfolgt heute ausschließlich mit Experimenten am intakten Säugetier.

Toxische Wirkungen auf das Reproduktionsverhalten bei Säugetieren können vor der Befruchtung (Beeinflussung der Fertilität; Mutationen in den Keimzellen) oder während der vorgeburtlichen Entwicklung auftreten. Entsprechende Effekte sind dann entweder bereits pränatal oder bei der Geburt nachweisbar, oder sie manifestieren sich erst postnatal (manchmal erst spät im Leben). Wegen der Vielfalt der möglichen Schädigungen bzw. Angriffspunkte werden zur Beurteilung der entsprechenden reproduktions-toxischen Potentiale einer Substanz heute „Modelle“ benutzt, die eine Beurteilung:

- entweder der Entwicklung von Säugetierorganismen über zwei oder mehr Generationen (Zwei- oder Multigenerationsstudie),
- oder verschiedener Entwicklungsabschnitte in mehreren Versuchsanordnungen (z. B. Segment-I-, -II-, und -III-Studien) gestatten.

Mit diesen Versuchsanordnungen gelingt es heute, die wesentlichen reproduktionstoxischen Potentiale eines Agens (einer Substanz oder eines physikalischen Faktors wie z. B. Strahlen) zu erfassen.

Mögliche Alternativen zur Testung auf reproduktionstoxische Wirkungen

Wenn man Überlegungen anstellt, wie die heute benutzte Strategie und die entsprechenden Methoden zur Erkennung eines möglichen reproduktions-toxischen Potentials modifiziert oder sogar grundlegend verändert werden könnten, so ist es zweckmäßig festzulegen, warum eine solche Veränderung des Bestehenden angestrebt wird. Die zugrundeliegenden Motive unterscheiden sich erheblich. Mehrere Gründe könnten in Frage kommen:

- wissenschaftliche Gründe,
- „ethische“ Gründe,
- politische Gründe oder
- ökonomische Gründe.

Entsprechende *wissenschaftliche Gründe* können rational diskutiert werden. Es geht letztlich um die Frage, ob die bestehenden Methoden verbessert oder vielleicht sogar durch andere Techniken ersetzt werden können und sollten. Hierbei wird natürlich eine größere Aussagekraft und eine verbesserte Risikoabschätzung mit Relevanz für den Menschen angestrebt.

Die auf dem Gebiet der Reproduktionstoxikologie zu diskutierenden Methoden werden zweckmäßigerweise in zwei Kategorien eingeteilt, nämlich Methoden zum:

- a) *primären* Testen (primary stage testing), d. h. Methoden, die angewandt werden, wenn über die betreffende Substanz noch keine entsprechenden toxikologischen Informationen vorliegen, und
- b) *sekundären* Testen (secondary stage testing), d. h. zur Erlangung weiterer Informationen bei Substanzen, über die bereits einige toxikologische Daten auf dem betreffenden Gebiet vorliegen.

Wegen der Komplexität der Fragestellung (*Ausschluß* möglichst vieler toxischer Wirkungen) werden zum „primary stage testing“ bis heute Methoden angewandt, die über eine hohe biologische Komplexität verfügen. Dies sind natürlich in erster Linie Methoden, die den intakten Säugetierorganismus als „Modell“ benutzen.

Zum „secondary stage testing“ haben hingegen in den letzten 15 Jahren in der Reproduktions-Toxikologie *In-vitro-Methoden* ganz außerordentlich an Bedeutung gewonnen. Diese Methoden gestatten es, für spezielle und definierte Fragestellungen gezielt sehr spezifische, einfachere und für den speziellen Zweck besonders geeignete Systeme (z. B. Kultursysteme) auszuwählen und einzusetzen.

Entsprechende *politische* oder auch „*ethische*“ Gründe können vom wissenschaftlichen Standpunkt aus kaum rational diskutiert werden. Es geht letztlich um die Frage, ob die zur Zeit benutzten Methoden für die Gesellschaft akzeptabel sind, und welcher Sicherheitsstandard gefordert wird. Beide Forderungen können eine Diskrepanz darstellen, wenn z. B. ein hoher Standard für die Arzneimittelsicherheit oder für die Sicherheit gegenüber Substanzen in der Umwelt gefordert wird, Tierexperimente aber nicht als akzeptabel angesehen werden, entsprechende toxikologische Informationen zu erlangen.

Auch *ökonomische Forderungen* (die Sicherheit soll weniger kosten) spielen in einer Zeit, in der selbst in den Industrieländern die Mittel für die Forschung immer spärlicher fließen, eine Rolle. Auch hier ergeben sich Unstimmigkeiten, wenn in einer solchen Situation weitere Forderungen gestellt werden, z. B. die Tierversuche weitgehend durch *In-vitro-Methoden* zu ersetzen.

Auf einigen Gebieten der Toxikologie sollte es durchaus möglich sein, ein solches Doppelziel zu erreichen (z. B. bei der Testung auf ein mögliches karzinogenes Potential). Ein entsprechender Versuch zur drastischen Reduzierung von Versuchen am intakten Tier wird auf anderen Gebieten der Toxikologie jedoch mit der Überraschung verbunden sein, daß (insbesondere Batterien von) *In-vitro-Tests* eher *mehr* kosten werden als entsprechende *In-vivo-Untersuchungen*.

In-vitro-Methoden, die in der Reproduktionstoxikologie eingesetzt werden können

Es ist bis heute keine Methode bekannt, mit der die Säugetierentwicklung von der Präimplantationsphase bis zur Fetalphase *in vitro* in einem System untersucht werden kann. Beim heutigen Wissensstand erscheint es auch unwahrscheinlich, daß eine solche Technik im nächsten Jahrzehnt verfügbar wird.

Damit verbleiben zwei Möglichkeiten, „Modelle“ für die Pränatal-Entwicklung zu erstellen, die eventuell für toxikologische Routine-Untersuchungen geeignet wären:

1. Kultursysteme mit Säugetierembryonen oder Organanlagen von Säugetierembryonen, an denen *Teilaspekte* und bestimmte *Phasen* der Pränatalentwicklung untersucht werden können, und
2. Kultursysteme mit *niederen* Organismen, an denen der größte Teil der Entwicklung beobachtet werden kann.

Bei der Benutzung der unter Punkt 1 genannten Systeme wird kaum zu erwarten sein, daß *ein* Kultursystem die gesamte Information liefern kann, die beim „primary stage testing“ gefordert wird. Man wird sicher zu diesem Zweck (wenn entsprechende Systeme überhaupt zu einer solchen toxikologischen Auswertung benutzt werden sollen und können!) *Testbatterien* von geeigneten Systemen benötigen. Es wäre denkbar, daß eine Kombination einer „whole-embryo“-Kultur mit bestimmten Organ-Kultur-Systemen für einen solchen Zweck herangezogen werden könnte.

Bis heute ist kein entsprechendes System und keine Batterie von Kultursystemen für diesen Zweck (d. h. für ein „primary stage testing“) *validiert* worden. Validierung bedeutet in diesem Zusammenhang: Abschätzung der Aussagekraft einer neuen Methode im Vergleich zu den bestehenden *In-vivo*-Routine-Untersuchungen (z. B. Segment-I- bis -III-Testen).

Selbst wenn sich herausstellen sollte, daß es möglich ist, mit solchen *In-vitro-Methoden* ein *teratogenes* Potential eines Agenz aufzudecken, würden andere pränatal-toxische Effekte (z. B. die Induktion von kongenitalen Dysfunktionen), die heute mit den üblichen Segment I- und III-Untersuchungen (*in vivo*) erkennbar sind, bei solchen *In-vitro*-Untersuchungen unentdeckt bleiben.

Es ist zur Zeit noch kaum zu beurteilen, ob die Verwendung von den unter Punkt 2 genannten Kultursystemen mit *niederen* Organismen, an denen ein erheblicher Teil einer Entwicklung der betreffenden Spezies beobachtet werden kann, für (reproduktions-)toxikologische Untersuchungen überhaupt sinnvoll und aussagekräftig ist. Bis heute ist noch nicht zu übersehen, ob solche „Modelle“ eine Relevanz für den routinemäßigen Nachweis toxischer Effekte, die sich auf Säugetierorganismen

beziehen, besitzen könnten. Entsprechende vergleichende *In-vivo-/In-vitro*-Untersuchungen und Validierungen müssen in den nächsten Jahren unbedingt durchgeführt werden, um die mögliche Bedeutung solcher Testsysteme abschätzen zu können. Auch hier wird man bestenfalls *teratogene* Wirkungen beurteilen können, und es gelten für die anderen möglichen reproduktionstoxischen Effekte die gleichen Einschränkungen, die bereits vorher genannt wurden.

Literatur

- Neubert, D.: Prospektive In-vitro-Modelle als Ersatz für Langzeituntersuchungen. In: Zur Problematik von chronischen Toxizitätsprüfungen, AMI-Berichte. Reimer, Berlin 1 (1980) 227–287
- Neubert, D.: In-vitro models in prenatal toxicology. Europ. Teratol. Soc. 13th Conf. Sept. 1985, Rostock Teratology, 33 (1986) 4A
- Neubert, D.: The use of culture techniques in studies on prenatal toxicity. Pharmac. Ther. 18 (1982) 397–434
- Neubert, D.: Benefits and limits of model systems in developmental biology and toxicology (in-vitro techniques). In: M. Marois: Prevention of Physical and Mental Congenital Defects, Part A: The Scope of the Problem, Liss, New York 1985 (p. 91–96)
- Neubert, D.: Toxicity studies with cellular models of differentiation. Xenobiotica, 15 (1985) 649–660
- Neubert, D.: Misinterpretations of results and creation of „artifacts“ in studies on developmental toxicity using systems simpler than in-vivo systems. In: J. W. Lash, L. Saxén: Developmental Mechanisms. Normal and Abnormal, Progress in Clinical and Biological Res., vol. 171 Liss, New York 1985 (p. 241–266)
- Neubert, D.: Results of in-vivo and in-vitro studies for assessing prenatal toxicity. Environment. Health Perspect., 70 (1987) 89–103

Lohn und Tadel

Verhaltensforschung und Ethopharmakologie

F. LEMBECK

Es ist kein Wesen zu gering,
Man kann doch von ihm lernen.
Derselbe Zauber ist um uns
Im Nahen wie im Fernen,
Und voll der Rätsel bleibt die Welt –
Vom Floh bis zu den Sternen.

Beobachtungen am Tier

Was Nobelpreisträger schreiben, ist meist sehr schwer verständlich. Doch gibt es Ausnahmen: KARL VON FRISCH schrieb 1940 ein Büchlein mit dem Titel „Zehn kleine Hausgenossen“; darin beschreibt er die Lebensweise von Fliege, Mücke, Floh, Wanze, Laus und anderem Ungetier so bezaubernd, daß sie uns geradezu sympathisch werden. KONRAD LORENZ eröffnete mit den Büchern „Er redete mit dem Vieh, den Vögeln und Fischen“ und „So kam der Mensch auf den Hund“

einen hinreißend interessanten Einblick in die Verhaltensformen von allerlei Getier. Beiden Forschern wurde 1973 der Nobelpreis für Physiologie und Medizin verliehen, denn KARL VON FRISCH hatte den Mechanismus des Verständigungssystems zwischen Bienen erklärt und KONRAD LORENZ fand den Mechanismus der Prägung, durch welchen eine lebenslange Beziehung zwischen jungen und alten Tieren (oder deren menschlichen Stellvertretern) begründet wird. Beide Forschungen lieferten wesentliche Erkenntnisse für das Sozialverhalten des Menschen.

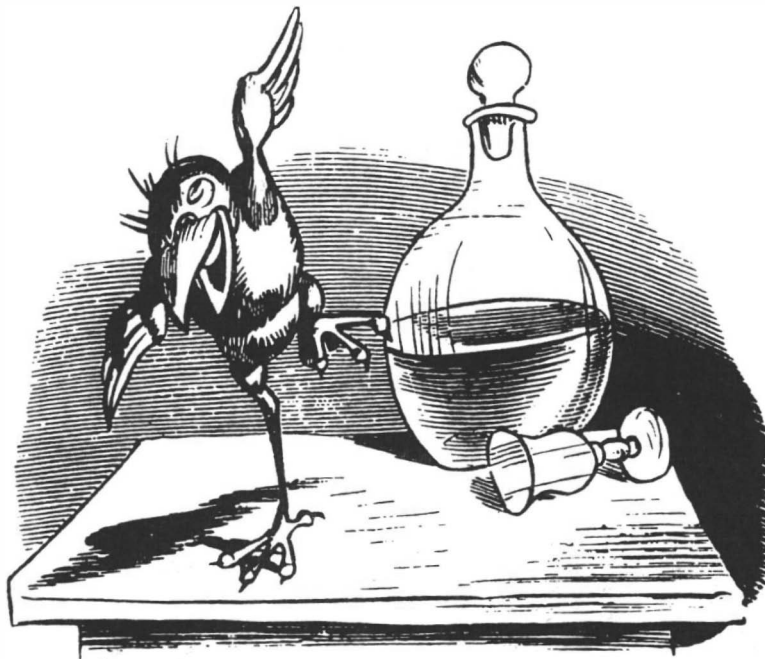
Wie ähnlich die emotionalen Reaktionen von Mensch und Tier sind, schilderte schon CHARLES DARWIN in eindrucksvoller Weise (Abb. 14). Es ist uns aus dem Alltag nur zu bekannt, daß die mimische Muskulatur des menschlichen Gesichtes zum Ausdruck bringt, was die Seele bewegt. Auch die Körperbewegung des Menschen läßt dies erkennen, wie uns jeder gute Schauspieler zeigt, von dem wir bei größerer Entfernung von der Bühne nur seine Bewegungen, aber nicht seinen Gesichtsausdruck erfassen. Erfahrene Psychiater erkennen aus Erscheinung und Auftreten des Patienten, an seinen Bewegungen und seinem Ausdruck oft schon seinen geistigen Zustand, bevor er den Mund auf tut (DIXON 1986). Unter Ethologie versteht man die wissenschaftliche Erfassung des Verhaltens und der Gewohnheiten von Mensch oder Tier in ihrer natürlichen Umgebung sowie die dazu führenden Entwicklungen.



Abb. 14 Charles Darwin beschrieb in eindrucksvoller Weise die große Ähnlichkeit des Ausdrucks von Emotionen (Angst, Erregung, Entsetzen) bei Mensch und Tier und veranschaulichte dies durch diese beiden Zeichnungen (Charles Darwin, in Übersetzung von J. V. Carus, Der Ausdruck der Gemüthsbewegungen bei dem Menschen und den Thieren, Schweizerbart'sche Verlagshandlung, Stuttgart 1872).

Es war naheliegend, daß man die physiologischen Funktionen dieses Verhaltens auch unter dem Einfluß von Pharmaka studieren wollte. Frühe Erkenntnisse dieser Art stellte schon WILHELM BUSCH dar (Abb. 15). Eine der unerwarteten wissenschaftlichen Entdeckungen durch das Studium des Verhaltens eines Tieres sei hier beschrieben:

J. F. J. CADE, ein Psychiater an einem kleinen australischen Spital und ohne Forschungserfahrungen, vermutete, daß affektive Verstimmungen wie Depression oder Manie durch eine Überproduktion körpereigener Stoffe zustande kommen könnten. Vielleicht hatte er in den Schriften von SIGMUND FREUD gelesen, der ähnliche Vermutungen an-



Er krächzt mit freudigem Getön
Und muß auf einem Beine stehn.

Abb. 15 Nach einem Selbstversuch mit Likör ist der Rabe Hans Huckebein volltrunken und zeigt ein geradezu menschliches Verhalten (*Wilhelm Busch*). Die Verhaltensforschung an Ratten unter kontrollierten Laborbedingungen erlaubt viele Rückschlüsse auf den Menschen. Lern- und Erinnerungsvermögen können gemessen werden, das Sozialverhalten läßt sich analysieren, das Wirkungsprofil von Substanzen mit psychotroper Wirkung kann quantifiziert und differenziert werden. Von diesen Beobachtungen im Labor spannt sich ein weiter Bogen bis zu den über Jahrzehnte durchgeführten Beobachtungen von *Jane Goodall* in einer Kolonie von frei lebenden Schimpansen im Gombe Stream National Park in Tansania, die unter anderem erkennen ließen, welches entwicklungsgeschichtliche Erbe der Mensch in seiner Seele birgt – einschließlich der Veranlagung zu grausamen Taten gegenüber seinen nächsten Artgenossen.

stellt. Er injizierte – wie schrecklich! – Harn von Patienten und Gesunden in die Bauchhöhle von Meerschweinchen, weil er annahm, daß diese Stoffe auch mit dem Harn ausgeschieden würden. Dabei testete er auch Harnsäure, da sie in großer Menge im Harn vorkommt. Weil sie fast unlöslich ist, injizierte er das Lithiumsalz der Harnsäure und, als Kontrolle für eine eventuelle Lithiumwirkung, gab er anderen Tieren Lithiumcarbonat. Letztere Tiere wurden nach zwei Stunden lethargisch, verloren ihre Schreckhaftigkeit, schliefen aber nicht; sie erholten sich nach mehreren Stunden. Darauf verabreichte er – ohne Freigabe durch eine Behörde oder ein ethisches Komitee – das Lithiumsalz einem Patienten, der sich wegen chronischer Manie bereits seit 5 Jahren im Spital befand. Er gab ihm das Lithiumsalz auch gleich über mehrere Tage – und fand nach 5 Tagen eine eindeutige Besserung. Unter fortgesetzter Therapie konnte der Patient nach 2 Monaten das Spital verlassen und seinen Beruf ausüben. Lithium ist – nachdem umfangreiche experimentelle und klinische Sicherheitsuntersuchungen durchgeführt worden waren – heute das Mittel der Wahl zur Behandlung der Manie (TOSTESON 1981).

Das Beobachten einer Affenkolonie ist für Kinder meist die größte Attraktion eines Zoobesuches. Sie sehen, daß junge Affen noch mehr Streiche aushecken als sie selber! Das Beobachten von Gorillas und Schimpansen in ihrem natürlichen Lebensraum, im Dschungel, ist wesentlich mühsamer und gefährlicher. Die Amerikanerin DIANE FOSSEY lebte 18 Jahre in einer kleinen Hütte inmitten eines Stammes von Berggorillas, bevor sie von Wilderern ermordet wurde. Die Engländerin JANE GOODALL lebt seit 25 Jahren inmitten eines Stammes von Schimpansen. Beide Forscherinnen wurden als Stammesmitglied toleriert und hatten lückenlosen Einblick in alle Belange des Lebens dieser Tiere, hohe akademische Anerkennung wurde den Werken dieser Forscherinnen entgegengebracht (FOSSEY 1985, GHIGLIER 1986). Geburt und Tod, Liebe und Trauer, organisierte Überfälle, Mord und Kannibalismus wurde bei diesen Tieren beobachtet. Wie menschlich...!

Forschungen

Ein erster Höhepunkt der Erforschung des Verhaltens von Tieren waren wahrscheinlich die bekannten Versuche von J. PAVLOV, als er zeigte, wie Tiere etwas erlernen könnten, was nicht nur in ihrem Verhalten, sondern auch in ihren „bedingten“ (d. h. erworbenen) vegetativen Reflexen zum Ausdruck kommt. Später wurden besonders von SKINNER spezielle Versuchsanordnungen konstruiert, in denen man Ratten beibringen konnte, durch Reaktion „Lob und Tadel“ bestimmte Tätigkeiten auszuführen oder zu vermeiden. Das Erlernen und Vergessen bestimmter Reaktionen von Ratten wurde in breitem Maße von DE WIED verwendet, um das Erinnerungsvermögen zu studieren. Mit der Ent-

deckung der ersten Psychopharmaka um 1950 gewannen viele dieser Versuchsanordnungen große Bedeutung bei der pharmakologischen Suche nach neuen Wirkstoffen dieser Klasse. Man konnte damit Bewegungskoordination, Muskelstarre, Reaktion auf Reize (Anblasen mit einem Luftstrahl) und andere Funktionen nicht nur beobachten, sondern auch messen. Daraus resultierten die heute in der Psychiatrie verwendeten hochwirksamen Psychopharmaka. Eine Prüfsubstanz schien eine Ausnahme zu machen; selbst in höherer Dosis führte sie zu keinen in diesen Tests erkennbaren Wirkungen. Doch schienen die behandelten Ratten besonders „zäh“ geworden zu sein. Erst ein Test an neu im Zoo angekommenen, aber noch aggressiven oder ängstlichen Tieren, ergab den Beweis der beruhigenden und ausgleichenden Wirkung. Dies war die Entdeckung von Valium aus der Gruppe der Benzodiazepine, die unersetzliche und unschädliche Beruhigungsmittel sind, solange sie nicht kritiklos konsumiert werden.

Die moderne Ethopharmakologie erfaßt nicht nur das Verhalten des einzelnen Tieres, sondern auch sein Sozialverhalten in der Gemeinschaft. Sie unterscheidet sich damit von anderen Richtungen der Pharmakologie, bei denen man mit biochemischen oder elektrophysiologischen Methoden den Wirkungsmechanismus von Stoffen auf das Nervensystem erkundet (DIXON 1982). Voraussetzung für die unmittelbare Beobachtung des Verhaltens von Versuchstieren ist deren Haltung unter optimalen Bedingungen. Mäuse, Ratten und Hamster pflegen tagsüber zu schlafen; sie sind Nachttiere und werden aktiv, sobald das Licht erlischt, sie trinken, holen sich Futter und bewegen sich im Käfig. Auch ihre Stoffwechselforgänge und ihre Hormonsekretion sind diesem Tag-Nacht-Rhythmus angepaßt. All diese Feinheiten müssen in der Ethopharmakologie berücksichtigt werden.

Werden zwei vorher isoliert gehaltene Ratten zusammen in einen Käfig gesetzt, so verhalten sie sich ähnlich wie zwei fremde Personen, die in einem Zugabteil zusammentreffen: Etwa ein Herr, der durch geräuschvolle Entfaltung einer großen Zeitung imponieren will, und eine Dame, die daraufhin aus dem Fenster schaut und ihm den Rücken zuwendet, was ihm eine besonders gute Möglichkeit zur Betrachtung ihrer Figur gibt. Diese „Elemente“ des Verhaltens kann man bei Versuchstieren genau definieren, zu funktionellen Gruppen zusammenfassen und ihre Wiederholungen zählen. Aggressive und depressive, mehr auf das einzelne Tier oder die Gemeinschaft bezogene, sexuell beeinflusste, neugierige oder ängstliche Komponenten können damit durch Beobachtung meßbar erfaßt werden.

So wie das geistige Wohlbefinden des Menschen von geordneten Verhältnissen in seiner Gemeinschaft abhängt, ist es auch bei Mäusen. Haben sie genug Platz, dann grenzen sie sogar einen persönlichen Winkel ab, den sie verteidigen. Abgabe von Geruchsstoffen mit dem

Harn verhindert, daß Weibchen oder junge Tiere attackiert werden (DIXON, HUBER u. KAESERMANN 1984). Werden Mäuse angegriffen, nehmen sie eine Verteidigungsstellung ein; sie erwarten Schmerz und ihr Nervensystem aktiviert Zentren, die zu einer höheren Schmerztoleranz führen.

Wie empfindlich diese Reaktionen sind, konnte man auch mit biochemischen Methoden zeigen. Nimmt man eine Ratte aus dem gewohnten Käfig und setzt sie allein in einen 1 m² großen, beleuchteten leeren Behälter (genannt „open field“), so kommt es bereits durch diese ungewohnte Umgebung zu einer vom Gehirn gesteuerten Ausschüttung des „Streß-Hormones“ ACTH. Die Ratte fühlt sich wahrscheinlich so, wie wenn wir nackt in der Mitte eines leeren Fußballplatzes ausgesetzt würden! Setzt man eine Maus nach längerem Aufenthalt in einem Einzelkäfig zu einer Gruppe anderer Mäuse in einen Gemeinschaftskäfig, so entsteht zwischen diesem „Eindringling“ und den anderen Mäusen eine Konfliktsituation, meßbar durch Registrierung der einzelnen Elemente des Verhaltens.

Bei ethopharmakologischen Untersuchungen vermeidet man die üblichen Methoden, welche man beim Abrichten von Tieren verwendet, nämlich Belohnung (durch Futter), wenn das Tier ‚springt‘, und Strafandrohung (Zeigen der Peitsche), wenn es sitzen bleibt. Man arbeitet nur mit den Elementen seines Verhaltens. Dies eröffnet einen sehr subtilen Weg der Bewertung von Psychopharmaka. Deren Zufuhr allein ist ein Problem, da bereits das In-die-Hand-Nehmen des Tieres und die Injektion einen Einfluß ausüben. Man setzt also das zu testende Medikament dem Trinkwasser zu. Mit diesen Methoden kann man beispielsweise die Wirkung kleiner Dosen von Valium erfassen, was bei den früher verwendeten Screening-Methoden noch nicht möglich war.

Gehirne verschiedener Tierarten und des Menschen unterscheiden sich erheblich in ihrer relativen Größe und in ihren intellektuellen Fähigkeiten. Aber die elektrophysiologischen und neurochemischen Vorgänge im Gehirn sind überall die gleichen. Auch die Verhaltenselemente sind weitgehend ähnlich, wodurch ethologische Beobachtungen und ethopharmakologische Untersuchungen (d.h. Arzneimittelwirkungen, gemessen mit ethologischen Methoden) weitgehende Vorhersagen ihrer Wirkung auf den Menschen erlauben.

Ist Ethopharmakologie eine Alternative?

Es ist sicher keine der sonst genannten Alternativen, wo man das lebende Tier durch Verwendung isolierter Organe oder Zellkulturen ersetzt. Sie beruht auf der Erforschung des Verhaltens und der Reaktionen kleiner Laboratoriumstiere wie Mäuse, Ratten und Hamster. Daraus ergab sich eine analytische Erfassung der einzelnen Elemente ihres Verhaltens. Diese Versuche werden an nicht-narkotisierten Tieren ge-

macht, die man „Störungen“ aussetzt, welche denen des menschlichen Alltags vergleichbar sind. Dies stellt eine Ergänzung oder Alternative zu anderen Methoden dar, bei denen man reflektorische und motorische Reaktionen auf verschiedenartige Reize (Temperatur, akustische, optische, elektrische Stimulation) verwendet. Ethopharmakologie erlaubt das Studium der Wirkung psychotroper Pharmaka und ergänzt sehr wesentlich elektrophysiologische und neurochemische Befunde über deren molekularen Wirkungsmechanismus. Ethopharmakologie besitzt einen hohen Voraussagewert für die Wirkung psychotroper Pharmaka am Menschen. So gesehen, ist sie wohl eine der elegantesten alternativen Methoden.

Literatur

- Dixon, A. K.: Ethopharmakologie: ein neuer Weg zur Untersuchung des Einflusses von Medikamenten auf das Verhalten. *Triangel* 21 (1982) 95–105
- Dixon, A. K.: Ethological aspects of psychiatry. *Arch. Siss. Neurol. Psych.* 137 (1986) 151–163
- Dixon, A. K., C. Huber, F. Kaesermann: Urinary Odours as a Source of Indirect Drug Effects on the Behaviour of Male Mice. *Ethopharmacol. Aggression Res. Liss, New York* 1984
- Fossey, D.: Mein Leben für die Affen. *Geo* 5 (1986) 124–136
- Ghiglieri, M. P.: The social ecology of chimpanzees. *Scientific American* 252 (1985) 84–93
- Frisch, K.: Zehn kleine Hausgenossen. Mohr, Tübingen 1947
- Lorenz, K.: So kam der Mensch auf den Hund. Borotha-Schoeler, 1954
- Lorenz, K.: Er redete mit dem Vieh, den Vögeln und den Fischen. Borotha-Schoeler, 1949
- Tosteson, D. C.: Lithium and Mania. *Scientific American* 244 (1981) 130–137

Hirnforschung

Das Nervensystem auf dem Prüfstand

R. GAMSE

Das Nervensystem ist ein Organ des Organismus, das sehr früh in der Evolution ausgebildet wurde. Seine Aufgaben lassen sich stark vereinfacht etwa so darstellen: Es nimmt Informationen aus der Umwelt oder dem Organismus selbst auf, verarbeitet sie und steuert anschließend entsprechende Reaktionen des Organismus (Abb. 16). Die Bauteile des peripheren und zentralen Nervensystems sind prinzipiell gleich, es sind Nervenzellen mit unterschiedlich langen Fortsätzen, die mit anderen Nervenzellen in Verbindung treten. Die Informationsübertragung erfolgt an diesen Verbindungsstellen durch chemische Überträger-substanzen. Gerade auf dem Gebiet der Erforschung dieser Überträger-substanzen nahm unser Wissen in den letzten 10–20 Jahren explosions-

artig zu. Es mußten Anschauungen, die jahrzehntelang fast als Dogmen galten, aufgegeben werden. So ist etwa der Grundsatz gefallen, daß eine Nervenzelle nur eine Überträgersubstanz benutzt. Es scheint vielmehr eher die Regel als die Ausnahme zu sein, daß mehrere Überträgersubstanzen die Informationsübertragung von einer Zelle auf die andere bewirken. Dies erhöht natürlich die Möglichkeiten der Feinabstimmung der Informationsweiterleitung.

Studium der Hirnfunktionen im Tierversuch

Die Teilgebiete der Hirnforschung sind ebenso zahlreich wie die Funktionen, die das Nervensystem erfüllt. Dazu gehören Sinnesfunktionen, Regulation der Herz-Kreislauf- oder Atemtätigkeit, Steuerung der endokrinen Drüsen und damit auch der Fortpflanzung, Regulation des Schlaf-Wachverhaltens, um nur einige zu nennen. Die Steuerung dieser Funktionen erfolgt aus entwicklungsgeschichtlichen Gründen bei Tier und Mensch ähnlich. Daher können im Tierversuch gewonnene Ergebnisse weitgehend auf den Menschen übertragen werden. Die in Tierversuchen eingesetzten Methoden umfassen histologische, chirurgische, biochemische und elektrophysiologische Untersuchungen, die vielfach mit Verhaltenstests kombiniert werden. Der anatomische Zusammenhang von Nervenbahnen wurde früher durch chirurgische Eingriffe in Hirnbezirke untersucht. Heute stehen für diese Zwecke einzelne selektive Neurotoxine zur Verfügung, die nur bestimmte Typen von Nervenzellen ausschalten. Damit lassen sich nach Applikation in umschriebene Hirnareale nicht nur der anatomische Verlauf der betroffenen Nervenbahn, sondern auch die dadurch entstandenen Auswirkungen auf Körperfunktionen oder das Verhalten der Tiere studieren. Während mit diesen Methoden der Ausfall von Funktionen erzeugt wird, können durch Reizung mittels chronisch eingepflanzter Elektroden Funktionen einzelner Hirnteile aktiviert werden. In Versuchen mit elektrischer Reizung erhält der Untersucher Informationen über die Lokalisation der Zentren, nicht aber über die Überträgersubstanzen, die an den Effekten beteiligt sind. Daher werden häufig zusätzlich Substanzen in das Gehirn injiziert, die die Wirkung einer bestimmten Überträgersubstanz beeinflussen. Ändert sich dadurch der Reizeffekt, ist die Beteiligung der betreffenden Überträgersubstanz bewiesen. In das Gehirn injizierte Substanzen können aber auch Verhaltensänderungen auslösen, indem sie die spontane Hirnaktivität modulieren. Sie können Versuchstiere beruhigen oder aktivieren, die Muskeltätigkeit hemmen oder steigern, Schlaf auslösen oder unterdrücken usw. Durch den Einsatz dieser neuroaktiven Substanzen in der Hirnforschung können auch Tiermodelle für Erkrankungen des Menschen entwickelt werden. Aus der Wirksamkeit eines neuen Arzneimittels am Tiermodell lassen sich dann therapeutische Wirkungen ableiten (SONTAG 1981).

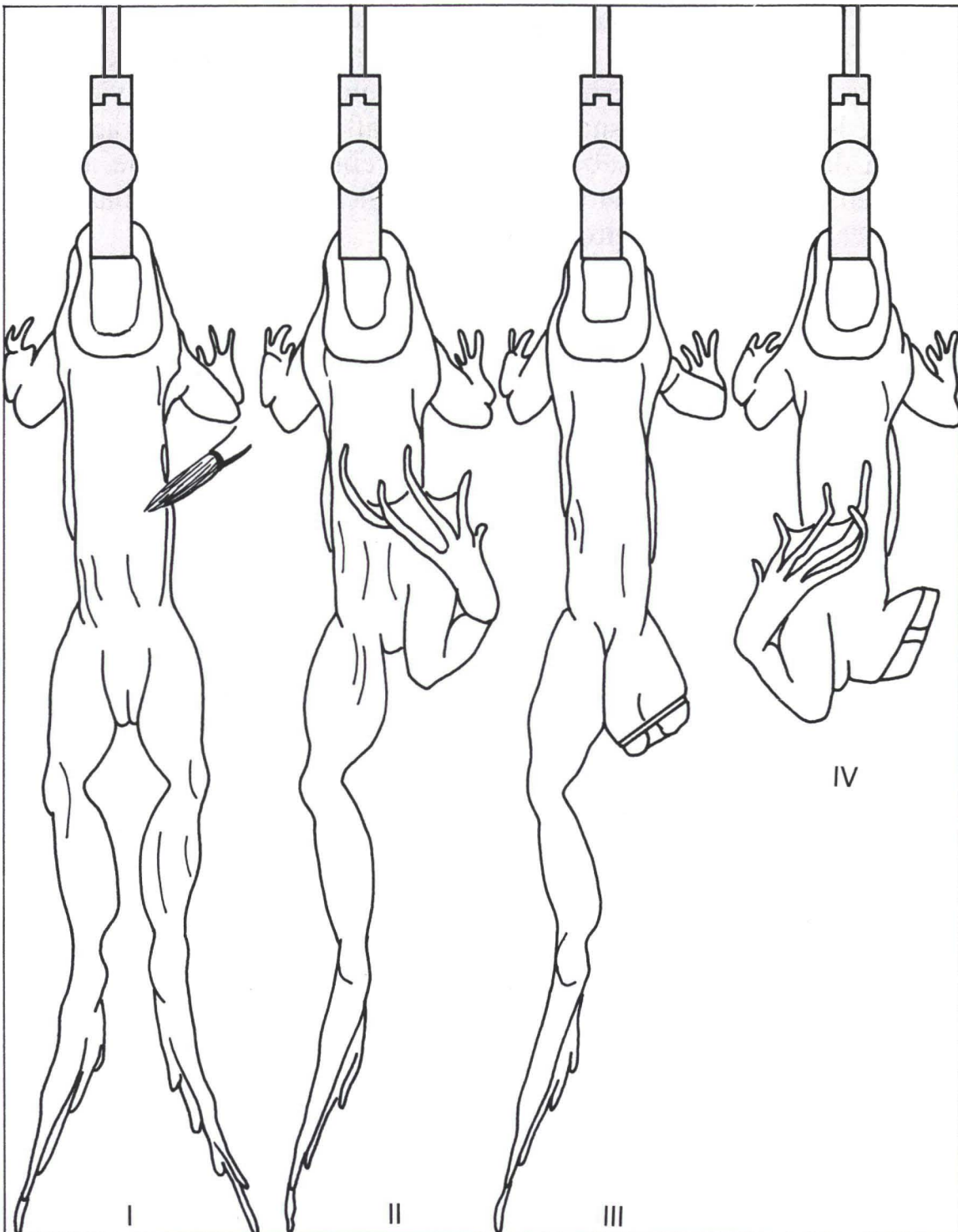


Abb. 16 *Entscheidung im Rückenmark*: Das Bild zeigt den Wischreflex beim Frosch, dem der Kopf abgetrennt worden war. I. Mit einem Pinsel wird die *rechte* Rückenseite mit Essigsäure betupft. II. Darauf erfolgt eine Wischreaktion des *rechten* Hinterbeines, mit der die Essigsäure entfernt wird. III. Das rechte Bein ist amputiert. IV. Nach abermaliger Reizung der *rechten* Rückenseite wird eine Wischbewegung mit dem *linken* Hinterbein ausgeführt.

Diese *koordinierte* Abwehrreaktion wurde schon im vorigen Jahrhundert von Physiologen beobachtet. Man nahm damals noch an, daß das Rückenmark nur aus Leitungsbahnen und Schaltstellen besteht. Der beobachtete Wischreflex,

In-vitro-Methoden der Hirnforschung

Der Aufwand für die Testungen am ganzen Tier ist groß, so daß Alternativen gesucht wurden. Die heute verwendeten *In-vitro*-Methoden sollen im folgenden dargestellt werden. Die integrierende Funktion des Zentralnervensystems bewirkt jedoch, daß alle Methoden nur zum Studium kleiner Teilfunktionen geeignet sind. Sie können daher nur in bestimmten Fällen Versuche am ganzen Tier ersetzen, häufig aber ergänzen. Der erste Schritt im Übergang von *In-vivo*- auf *In-vitro*-Versuche besteht in der Verwendung von Hirnschnitten. Sie werden von schmerzlos getöteten Tieren gewonnen. Da die Versorgung mit Sauerstoff aus der Nährstofflösung die Größe der Schnitte begrenzt, können nur lokale Regelkreise und Einflüsse zuführender Nervenbahnen untersucht werden. Die Methode wird vorwiegend zum Studium der Freisetzung von Überträgersubstanzen und ihrer Wirkung auf elektrische Vorgänge von Nervenzellen verwendet. Weiterhin lassen sich Inaktivierungsprozesse, wie Abbau oder Aufnahme in Zellen, studieren. Für diese Fragestellung eignen sich auch isolierte Nervenendigungen, die durch extensive Zerkleinerung von Hirnregionen und anschließende Trennmethode gewonnen werden. Neue Arzneimittel gegen Depression werden z. B. mit dieser *In-vitro*-Methode untersucht. Zerkleinerung von Nervengewebe führt auch zu Präparationen der Nervenzellmembranen, an denen die Angriffsstellen von Überträgersubstanzen und Arzneimitteln untersucht werden. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, daß wenig Gewebe benötigt wird. So können etwa 1000 Bestimmungen an einer Präparation von einem einzigen Rattenhirn erfolgen. Dadurch lassen sich in Screening-Verfahren (s. S. 31) der Arzneimittelforschung zahlreiche Substanzen testen und unwirksame Substanzen vor dem Einsatz im Tierversuch „aussieben“. Diese Testmethode hat daher wesentlich an der in den letzten Jahren erfolgten Verringerung der in der Forschung benötigten Versuchstiere beigetragen.

Der Einsatz der Zellkultur in der Hirnforschung steigt ständig, seit es gelang, Kulturbedingungen zu schaffen, die ein Überleben der emp-

also eine sinnvolle koordinierte Reaktion, löste umfangreiche Diskussionen aus, weil man bislang koordinierende Funktionen nur dem Gehirn zugeschrieben hatte. Dieser einfache Versuch stellte einen entscheidenden Beitrag für die Erforschung der Funktionen des Zentralnervensystems dar. Dadurch wurde die Anpassungsfähigkeit des Nervensystems erstmalig experimentell erfaßt. Die moderne klinische Neurologie hätte sich ohne diese grundlegende Erkenntnis kaum entwickeln können (nach M. Verworn: Physiologisches Praktikum. G. Fischer, Jena 1932).

findlichen Nervenzellen gestatten. Seit kurzer Zeit ist es auch möglich, Nervenzellen aus dem Nervensystem erwachsener Tiere zu züchten. Damit können nun auch Nervenzellen aus Operationsmaterial oder Gehirnen Verstorbener am Leben erhalten werden und mögliche Veränderungen studiert werden, die bei Erkrankungen auftreten. Die charakteristische Eigenschaft von Nervenzellen, daß sie sich nämlich bei erwachsenen Organismen nicht vermehren, läßt sich heute in der Zellkultur noch nicht umgehen, so daß alle Versuche an der begrenzten Zellzahl des ursprünglich kultivierten Gewebes durchgeführt werden müssen. Die Zellkultur wird primär eingesetzt zum Studium von Entwicklungsvorgängen von Zellfortsätzen und ihrer Überträgersubstanzen, der Ausbildung von Zellkontaktstellen und der elektrischen Vorgänge, die durch Überträgersubstanzen ausgelöst werden. Sie scheint aber auch geeignet zur Testung toxischer chemischer Einflüsse auf das Nervensystem. Eines der Fernziele ist die Entwicklung von Therapiemethoden für Verletzungen des Nervensystems, wie etwa eine Querschnittslähmung, die heute unheilbar sind.

Von der experimentellen Forschung zur Therapie

Der Einsatz von Methoden in der Entwicklung von Therapieformen zur Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems ist vielseitig. Die Ursachen der Erkrankungen sind größtenteils unbekannt. Bei zwei Krankheitsformen, der Parkinsonschen und der Alzheimerschen Krankheit, gehen Nervenbahnen in bestimmten Hirnregionen zugrunde. Dies führt zu funktionellen Ausfällen, die sich in den zu beobachtenden klinischen Symptomen äußern. Bei anderen Erkrankungen wie der endogenen Depression oder der Schizophrenie läßt sich kein Zelluntergang nachweisen. Es müssen daher rein funktionelle Störungen, Über- oder Unterfunktion einzelner Nervenbahnen, als Ursachen für diese Erkrankungen angenommen werden. Im folgenden soll dargestellt werden, inwieweit Alternativmethoden in diesem Bereich der Hirnforschung eingesetzt werden und Forschungen am Ganztier oder Patienten ergänzen.

Das Krankheitsbild der Parkinsonschen Krankheit (Morbus Parkinson) wurde 1817 erstmals beschrieben. Der Befund, daß Parkinson-Kranke einen massiven Verlust von Nervenzellen in einer Region des Hirnstammes aufweisen, blieb bis in die 60er Jahre dieses Jahrhunderts ohne Einfluß auf die Therapie. Dies änderte sich jedoch, als mit Hilfe neu entwickelter histologischer und biochemischer Methoden festgestellt wurde, welche Überträgersubstanz in diesen zugrundegehenden Nerven enthalten ist. Es schien daher möglich, durch Zufuhr dieser fehlenden Substanz den Morbus Parkinson behandeln zu können. Nachdem in Tierversuchen bewiesen worden war, daß die Gabe einer Vorstufe der bei Morbus Parkinson fehlenden Überträgersubstanz Dopamin einen experimentell erzeugten Dopaminmangel aufheben kann, zeigten erste

Gaben an Parkinson-Patienten ebenfalls klinische Besserungen. Dieses Therapieprinzip der Substitution, das in der Endokrinologie mit Erfolg bereits angewendet wurde, war revolutionär für die Hirnforschung. Heute stellt es eine Säule in der Therapie des Morbus Parkinson dar. Seit die fehlende Überträgersubstanz bekannt ist, werden auch *In-vitro*-Methoden zur Entwicklung neuer Arzneimittel für den Morbus Parkinson extensiv eingesetzt. Mit Hilfe von Membranpräparationen wurden die Angriffsstellen der Überträgersubstanz Dopamin charakterisiert. Dies führte zur Entwicklung von Arzneimitteln, die an diesen Stellen dieselbe Wirkung ausüben wie Dopamin. Weiters konnte mit biochemischen Methoden der Abbau der Überträgersubstanz Dopamin aufgeklärt werden. Dadurch war es möglich, allein mit *In-vitro*-Methoden nach Substanzen zu suchen, die diesen Abbau hemmen können. Eine dieser Substanzen wird bereits in der Therapie eingesetzt. Obwohl alle diese neuen Substanzen zuerst mit *In-vitro*-Methoden untersucht wurden, mußte ihre therapeutische Wirksamkeit an Tiermodellen des Morbus Parkinson nachgewiesen werden. Die Übertragbarkeit der gefundenen Wirkung auf den Patienten war dadurch begrenzt, daß in allen Tiermodellen nur Teilaspekte der Krankheit studiert werden konnten. Im Jahre 1983 wurden zufällig an jungen Drogenabhängigen Parkinson-Symptome beobachtet. Genaue Untersuchungen ergaben, daß die injizierten Drogen eine Substanz als Verunreinigung enthielten, die zum Untergang derselben Nervenbahnen führte wie bei Morbus Parkinson. Genauso wie Parkinsonpatienten sprachen die Patienten, die sich diese Substanz injiziert hatten, nach einiger Zeit immer weniger auf die Therapie mit den heute zur Verfügung stehenden Antiparkinsonmitteln an. Die Substanz löst auch bei Versuchstieren Parkinson-Symptome aus. Damit scheint die experimentelle Hirnforschung nun über ein optimales Tiermodell für Morbus Parkinson zu verfügen (LANGSTON 1986). An diesem Modell können nun neue Therapiemöglichkeiten getestet werden, die weniger Nebenwirkungen besitzen und deren Erfolg über längere Zeit anhält. Weiterhin können die bisher unbekannt Ursachen, die zum Ausbruch des Morbus Parkinson führen, studiert werden. Damit scheint auch die Entwicklung von Substanzen möglich, die diesen Ausbruch verhindern. Bedenkt man, daß 1% der über 65jährigen an Morbus Parkinson leidet, dann läßt sich die Bedeutung dieser Forschungen für die Verbesserung der Lebensqualität der immer älter werdenden Bevölkerung ermessen.

Während beim Morbus Parkinson Störungen des Bewegungsablaufes im Vordergrund stehen, sind beim Morbus Alzheimer die intellektuellen Fähigkeiten des Patienten bis zur Verblödung eingeschränkt. Die Suche nach Therapieformen verläuft damit auf einem Gebiet spezifisch menschlicher Funktionen des Gehirns. Der Einsatz von Verhaltenstests an Tiermodellen, in denen „Merkfähigkeit“ vorwiegend durch Belohnung oder Bestrafung geschult wird, ist daher auch nur bedingt möglich.

Ähnliche Schwierigkeiten ergeben sich auch bei der Entwicklung von Therapieformen für die Schizophrenie, einer Geisteskrankheit, die zu Wahnvorstellungen, aber auch zu völliger Teilnahmslosigkeit führen kann. An Tiermodellen lassen sich nur Arzneimittel testen, die die Wahnvorstellungen beseitigen (MATHYSSE 1983). Trotzdem revolutionierte der Einsatz dieser Mittel die Behandlung der Schizophrenie.

Literatur

- Hodos, W.: Animal welfare considerations in neuroscience research, Ann. N.Y. Acad. Sci 406 (1983) 119–127
- Langston, J. W.: In: S. Fahn: Recent Developments in Parkinson's Disease. Raven Press, New York 1986
- Mathysse, S.: Making animal models relevant to psychiatry, Ann. N. Y. Acad. Sci 406 (1983) 133–139
- Sontag, K.-H.: Tierversuche – Eine Methode bei der Entwicklung zentralnervös wirkender Arzneimittel. Editio Cantor, Aulendorf 1981

Ohne Schmerz für das Tier?

Schmerzforschung

R. GAMSE

Schmerz ist ein integraler Bestandteil im Leben jedes Menschen. Die Empfindung von Schmerzen unterschiedlichster Art ist das häufigste Motiv von Patienten, einen Arzt aufzusuchen. Daher ist es verständlich, daß es immer ein wichtiges Ziel der Heilkunst war, Schmerzen zu lindern. Vielfältige Methoden, von der Verabreichung von Arzneien bis zu Hypnose, werden dazu angewandt. Das zeigt, daß das Phänomen Schmerz nicht nur eine sensorische Komponente enthält, sondern daß auch psychische Komponenten die Schmerzintensität beeinflussen (Abb. 17). Diese können etwa bei endogener Depression so stark überwiegen, daß Patienten Schmerzen empfinden, obwohl periphere Schmerzreize nicht nachgewiesen werden können. Auch ist bekannt, daß die Bedrohlichkeit von Schmerzen ihre empfundene Intensität steigern oder abschwächen kann. Zahlreiche Arzneimittel mit unterschiedlichen Angriffspunkten an den Schmerzbahnen befinden sich im Handel. Es stellt sich daher die Frage, ob eine Schmerzforschung mit dem Ziel der Entwicklung neuer Präparate notwendig ist und ob sie ethisch vertretbar ist.

Akuter und chronischer Schmerz

Schmerz läßt sich unterteilen in akute und chronische Formen. Akuter Schmerz ist ein lebenswichtiges Warnsignal, das mögliche Gewebsschädigungen durch chemische, thermische oder mechanische Reize signalisiert. Diese Schmerzform läßt auch Krankheiten frühzeitig erkennen.

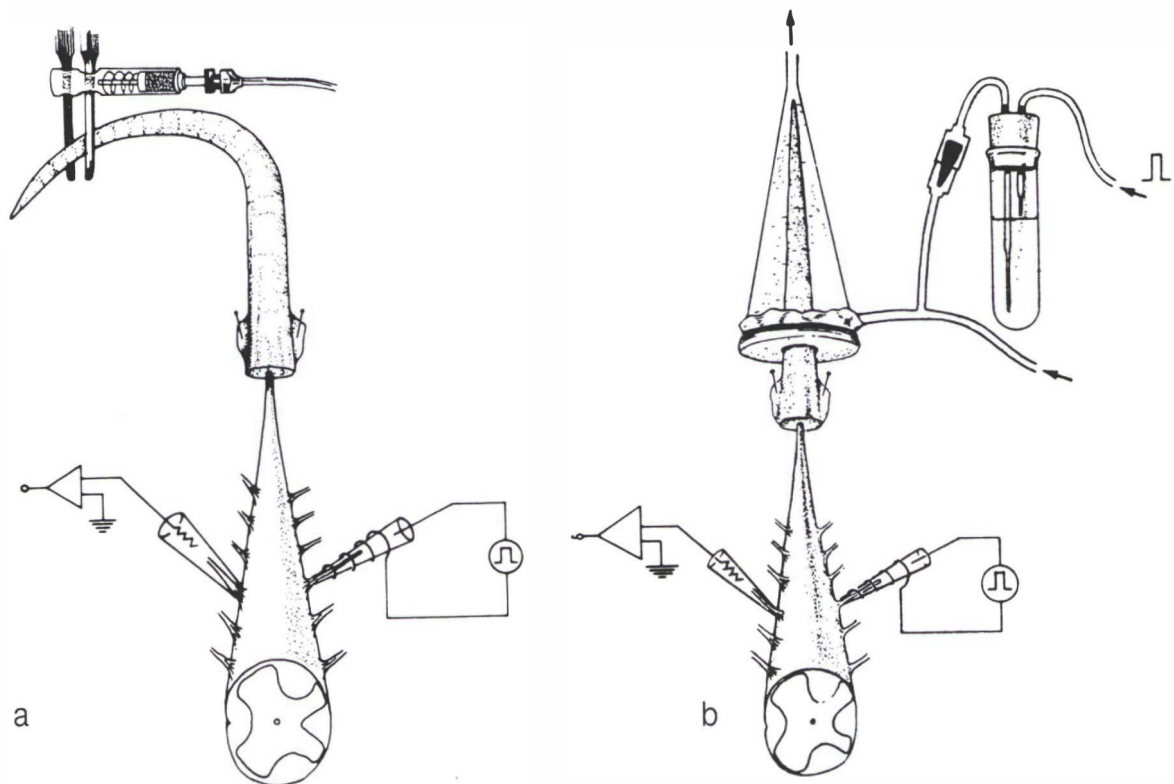


Abb. 17 Schmerzforschung im isolierten Rückenmark. Der kegelförmige untere Teil beider Bilder zeigt den unteren Abschnitt des Rückenmarks einer Ratte mit den abgehenden Nerven. An diesen Nerven sind Elektroden zur Reizung und zur Ableitung der Aktionsströme der Nerven angebracht. Auch die Nerven aus dem Rattenschwanz (oben) ziehen zum Rückenmark. Schwanz und Rückenmark wurden einer neugeborenen Ratte entnommen; das gesamte Präparat hat eine Länge von 2 cm.

Im linken Bild (a) werden die Schmerznerve des Rattenschwanzes durch Druck mit einer Klemme gereizt, im rechten Bild (b) durch Umspülen des Rattenschwanzes mit einer Substanz, die in die Haut eindringt und die Schmerznerve erreicht. Mit dieser Methode wurde analysiert, über welchen Typ von Nerven Schmerz gemeldet wird, ferner, daß Morphin oder körpereigene morphinartige Peptide die Schmerzmeldung an das Gehirn schon im Bereich des Rückenmarks hemmen.

Das Erlernen dieser Methode dauert Monate, der Aufwand an Elektronik ist erheblich. Man erkennt, daß Alternativmethoden oft sehr kompliziert sind, um zu entscheidenden Forschungsergebnissen führen zu können (nach Yanagisawa u. Otsuka).

Die physiologischen Grundlagen für die Wahrnehmung des akuten Schmerzes sind trotz extensiver Forschung nur teilweise aufgeklärt. Die Überträgersubstanzen der Nervenbahnen, die Schmerzreize vom Rückenmark zum Großhirn leiten, sind unbekannt. Akute Schmerzen lassen sich mit den zur Verfügung stehenden Arzneimitteln in den meisten Fällen beseitigen. Nebenwirkungen, wie Schädigung der Magenschleimhaut, des Knochenmarks oder Sucht, wie sie nach Gabe von starken Analgetika des Opiattyps auftreten kann, rechtfertigen die Suche nach besseren Arzneimitteln.

Im Gegensatz zum akuten Schmerz besitzt der chronische Schmerz keine Warnfunktion, sondern ist vielmehr ein quälendes Leiden für den Betroffenen. Häufig wird er zum dominierenden Krankheitsbild, das behandelt werden muß. Als Beispiele seien Schmerzen bei Krebspatienten, Kreuzschmerzen, Stumpfschmerzen nach Amputation von Gliedmaßen, häufig auftretende Kopfschmerzen, Neuralgien, d. h. Nervenschmerzen im Anschluß an Herpes zoster, genannt. Die Ursachen für diese Schmerzformen sind noch unzulänglich bekannt. In vielen Fällen ist eine Therapie mit Arzneimitteln, die akute Schmerzen beseitigen, bei chronischen Schmerzen erfolglos. Dies läßt die Patienten von Arzt zu Arzt oder von Klinik zu Klinik wechseln. Zahlreiche Therapieversuche und auch wiederholte Operationen sind die Folge. Daraus ergibt sich, daß eine Erforschung der Ursachen dieser Schmerzformen und nachfolgend die Entwicklung effektiver Behandlungsmethoden notwendig ist.

Untersuchungen am wachen Tier

Ein Großteil der Schmerzforschung erfolgt im Tierversuch. Da das Schmerzempfinden eines Menschen von zahlreichen subjektiven Faktoren beeinflusst wird, ist die Frage berechtigt, inwieweit Ergebnisse von Tierversuchen auf den Menschen übertragen werden können. In zahlreichen Versuchen, die der Schmerzforschung dienen, wird Tieren Schmerz zugefügt. Damit stehen sie im Gegensatz zu ethischen Richtlinien, daß Schmerzen in Tierversuchen ausgeschaltet werden müssen. Alle Versuche an Tieren, die für das Tier mit Schmerzen oder Leiden verbunden sind, sind genehmigungspflichtig. Die Erteilung der Bewilligung ist gesetzlich geregelt. Danach dürfen diese Versuche nur durchgeführt werden, wenn sie wesentlichen Bedürfnissen von Mensch und Tier oder wissenschaftlichen Erkenntnissen dienen und wenn die Versuchsziele nicht mit anderen Methoden erreicht werden können. Nicht nur der Gesetzgeber, sondern auch wissenschaftliche Vereinigungen und Herausgeber von Fachzeitschriften erarbeiteten ethische Richtlinien für Tierversuche in der Schmerzforschung. So dürfen in der Zeitschrift PAIN nur Ergebnisse veröffentlicht werden, die unter Berücksichtigung dieser Richtlinien gewonnen wurden.

Nicht nur in Tierversuchen der Schmerzforschung erleiden Tiere Schmerzen. Die Tab. 3 enthält eine Aufstellung vom Schweregrad der Schmerzen bei verschiedensten Tierversuchen und deren Häufigkeit. Der Schweregrad reicht vom kurzen Schmerz eines Nadelstiches bis zu wochenlangen Schmerzen bei experimentell erzeugten Gelenkentzündungen. Sowohl in der Industrie als auch an Hochschulen sind über 90% aller Versuche an Tieren mit geringen bis mittelgradigen Schmerzen für das Tier verbunden. Wie auch aus der Tabelle ersichtlich ist, ist eine Schmerzforschung an Tieren nicht gleichzusetzen mit qualvollen Tier-

Tabelle 3 Schweregrad von Schmerzen bei Tierversuchen

Kategorie	Schweregrad	Versuch	% der Versuchstiere		
0	gering	Injektion, Blutabnahme, kurzfristige Immobilisation, Organentnahme in tödlicher Narkose, Eingriffe in Narkose mit anschließender Tötung	68*	82**	61***
1	mittel	Chirurgische Eingriffe in Narkose mit Wiedererwachen und geringen Folgeschäden, Vermeidungsreaktionen	26	10	
2	hoch	Eingriffe mit erheblichen Schmerzen, Leiden oder Schäden, die Analgesie erfordern und ermöglichen	2	7	38
3	sehr hoch	Eingriffe mit erheblichen Schmerzen, Leiden oder Schäden, die keine Analgesie ermöglichen	4	1	1

* Tierversuche in der Deutschen Pharmaindustrie

** Tierversuche an Schweizer Hochschulen

*** Report of the University of Washington

versuchen. In die Kategorie 1 (mittelgradige Schmerzen) fallen auch ein Großteil von Versuchen der Schmerzforschung, nämlich alle Versuche, bei denen Vermeidungsreaktionen beobachtet werden. Dabei werden dem Tier so lange Schmerzreize appliziert, bis es mit einem motorischen Reflex oder einer Verhaltensreaktion antwortet, d. h. den Reiz vermeidet, oder bis eine zeitliche Obergrenze erreicht ist. Diese ist so gewählt, daß keine Schädigungen des Gewebes an der Applikationsstelle auftreten. Daher sind die Tests wiederholbar und es kann die Wirkung eines Arzneimittels am selben Versuchstier untersucht werden. Dadurch, daß bei allen diesen Schmerztests das Versuchstier durch eine Reflexantwort oder Verhaltensreaktionen das Ende des Schmerzreizes bestimmt, liegt die Dauer der Reizeinwirkung im Bereich von Sekunden, die eventuelle Schmerzempfindung im Bereich von Zehntelsekunden. Die Versuche gleichen in etwa einer Prüfung der Vitalität eines Zahnes mit Kohlendioxid durch den Zahnarzt. Die am häufigsten untersuchten Vermeidungsreaktionen sollen kurz besprochen werden. Beim Tail-flick-Test wird ein Hitzeschmerzreiz an den Mäuse- oder Rattenschwanz appliziert. Im Hot-plate-Test werden Versuchstiere auf eine 50–55 C heiße Platte gesetzt und die Zeit bis zum Lecken der Pfoten

registriert. In Tests auf mechanische Schmerzreize wird der Mäuseschwanz mit definierter Intensität gezwickt oder es wird ein zunehmender Druck auf die Pfote ausgeübt. Beim „Schock-Titrations-Test“ werden Hautstellen des Versuchstieres elektrisch gereizt. Die Reizstärke wird so lange erhöht, bis das trainierte Tier durch Knopfdruck das Empfinden von Schmerz signalisiert, worauf die Reizstärke reduziert wird. Dieser Test erlaubt eine kontinuierliche Messung der Schmerzschwelle und wird nicht nur bei Ratten und Primaten, sondern auch in der experimentellen Schmerzforschung am Menschen angewandt. Wirkungen von Pharmaka in allen diesen Tests korrelieren auch mit ihrer Wirksamkeit bei akuten Schmerzen an Patienten, d. h., die Versuchsergebnisse sind weitgehend auf den Menschen übertragbar.

Die Ursachen chronischer Schmerzen und ihre mögliche therapeutische Beeinflussung lassen sich mit den obengenannten Tests nicht erforschen. Dazu werden heute vor allem Entzündungsschmerzmodelle angewandt. Eine Methode besteht in der Injektion von Carragenin in die Rattenpfote, das nach einigen Stunden zu einer lokalen Entzündung führt. Eine andere Methode, Applikation von abgetöteten Bakterien, löst bei Ratten Gelenkentzündungen aus, die denen von Rheumapatienten gleichen. Mit beiden Methoden kann die schmerz- und entzündungshemmende Wirkung von antirheumatischen Pharmaka getestet werden. Die bei diesen Versuchen hervorgerufenen Schmerzen sind von wesentlich höherer Intensität (Kategorie 3) und Dauer als die bei Vermeidungsreaktionen. Daher muß es das Ziel sein, sie durch andere schmerzarme Tierversuche oder durch Methoden, die ohne Versuchstiere auskommen, zu ersetzen.

Alternativmethoden

Da Schmerz eine Empfindung höherer Lebewesen ist, ist das Studium am Menschen die einzige Alternative zum Tierversuch, wenn alle Aspekte des Schmerzes untersucht werden sollen. Teilaspekte lassen sich aber an narkotisierten oder dezerebrierten Tieren studieren. Eine Narkose hemmt nicht nur die Schmerzempfindung, sondern in bestimmtem Maße auch andere Reaktionen auf Schmerzreize. Dieser Nachteil besteht nicht nach Dezerebrierung von Versuchstieren, d. h. nach Durchschneidung der Schmerzbahnen zum Großhirn. Die Tiere sind ebenfalls schmerzfrei, aber die Mechanismen der Schmerzleitung im Rückenmark und ihre Modulation können mit elektrophysiologischen Methoden studiert werden. Diese Versuche, die noch am Gesamttier erfolgen, erfordern daher einen hohen apparativen Aufwand. Sie sind aber eine Alternative zu Versuchen am wachen Tier mit dem Vorteil, daß dem Tier nur durch die Injektion eines Kurznarkotikums Schmerz zugefügt wird.

Auch in der Schmerzforschung werden ähnliche *In-vitro*-Modelle angewandt wie in der Hirnforschung. Ausgangsmaterial ist immer Gewebe schmerzlos getöteter Tiere. Zu diesen *In-vitro*-Versuchen zählen solche mit Gewebsschnitten, an denen die Freisetzung und Wirkung von Überträgerstoffen sowie deren pharmakologische Beeinflussung untersucht werden können. Versuche mit Membranpräparationen werden intensiv zur Untersuchung neuer Schmerzmittel vom Opiattyp durchgeführt. Diese Versuche sind aber nur möglich, weil die neurophysiologischen Grundlagen über die Wirkungen von Opiaten auf das Schmerzgeschehen bekannt sind. Analgetika mit anderen Angriffspunkten können damit aber nicht gefunden werden. Das gilt auch für die Anwendung der Zellkultur in der Schmerzforschung. Diese Methoden werden also erst dann eine wesentliche Zahl von Versuchen am Ganztier ersetzen können, wenn unser Wissen über Schmerzentstehung und Schmerzleitung größer ist.

Versuche am Menschen

Bis dahin werden Versuche an freiwilligen Versuchspersonen und Patienten in zunehmendem Maße in der Schmerzforschung angewandt werden. Verschiedene Methoden erlauben heute die Quantifizierung von Schmerz und damit die statistische Bearbeitung. Durch Mikroelektroden können Nervenimpulse nach Schmerzreizen abgeleitet werden und die Messung der Hirnströme erlaubt die Registrierung von Erregungen, die von Schmerzreizen im Großhirn ausgelöst werden. Damit lassen sich zusätzlich zu den Angaben der Versuchspersonen objektive Meßdaten erheben. Die angewandten Schmerzreize sind bei Tier und Mensch gleich, nämlich mechanische, thermische oder elektrische Reize. Damit steht auch diese Form der Schmerzforschung am Menschen vor dem Problem, daß in erster Linie Mechanismen des akuten, nicht aber des chronischen Schmerzes aufgeklärt werden.

Literatur

- | | |
|---|---|
| Editorial: Ethical standards for investigations of experimental pain in animals. <i>Pain</i> 9 (1980) 141-143 | Tierversuche an Schweizer Hochschulen. <i>Neue Züricher Zeitung</i> vom 2./3. März 1985 |
| Tierversuche in der Deutschen Pharmaindustrie. Erhebung des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie 1984 | Report of the University of Washington to the Department of Agriculture. Seattle 1982 |

Tiere helfen Tieren

Tierversuche dienen der besseren Haltung, Ernährung und Behandlung unserer Haus- und Nutztiere

D. F. SHARMAN und MARGARETHE HOLZBAUER-SHARMAN

Zufrieden schnurrend sitzt unsere Katze auf dem Schreibtisch und sieht mir bei der Arbeit zu. Wir brauchen uns um das Tier wenig Sorge zu machen. Es gedeiht an offensichtlich wohlschmeckendem Dosenfutter, dessen Protein-, Kohlehydrat-, Fett-, Vitamin- und Mineralgehalt auf wissenschaftlicher Basis zusammengesetzt ist. Frühzeitige Impfung gegen Katzeninfluenza und Enteritis (Panleukopenie) schützen sie gegen diese meist tödlich verlaufenden Erkrankungen. Regelmäßige Kuren mit Anthelminthika kontrollieren Wurminfektionen, die bei Landkatzen durch die Mäusejagd unvermeidlich sind. Ektoparasiten werden durch das Bestäuben des Felles mit Insektenpulver erfolgreich bekämpft. Verletzungen, etwaige Resultate der nächtlichen Jagdausflüge, versorgt der Tierarzt unter Anästhesie, und nach Behandlung mit einem Antibiotikum verheilen sie meist spurlos.

Um dieses sorglose Dasein eines Haustieres zu ermöglichen (Abb. 18), waren eine große Reihe von physiologischen und pharmakologischen Untersuchungen notwendig, welche zum Verständnis der Funktionen und Bedürfnisse des tierischen Organismus (Grundlagenforschung) und fernerhin zur Entwicklung von Arzneimitteln und Impfstoffen führten. In einigen der vorstehenden Artikel wurde die Bedeutung von Tierversuchen in diesen Untersuchungen bereits erläutert. Auf vielen Gebieten verlief die Entwicklung der Tiermedizin Hand in Hand mit der der Humanmedizin. Da die Zulassung von Arzneimitteln zur Verwendung am Patienten letztlich nur nach dem Erhalten von befriedigenden Ergebnissen in klinischen Testen am Menschen erfolgt, ist der Mensch in gewissem Sinne oft auch ‚Versuchskaninchen‘ für das Tier.

Die große Zahl von artspezifischen Erkrankungen bildet in der Tiermedizin zusätzliche Probleme. Um die Ursachen dieser Tiererkrankungen zu ergründen und eine erfolgreiche Therapie zu finden, sind zielgerichtete Versuche an den entsprechenden Tierarten erforderlich. Dazu kommen die Probleme, die in Zusammenhang mit der Nutztierhaltung stehen, z. B. die Ermittlung optimaler Stallbedingungen.

Wegen der Vielfalt dieser veterinärmedizinischen Aufgaben ist es in diesem kurzen Artikel nur möglich, einige typische Beispiele vorzustellen, anhand derer gezeigt werden soll, wie Tierversuche zur Verbesserung der Lebensbedingungen von Tieren führen können. Als Beispiele wurden meist neuere Forschungsergebnisse gewählt. Auch die Suche nach Alternativen zum Tierversuch wird berücksichtigt.

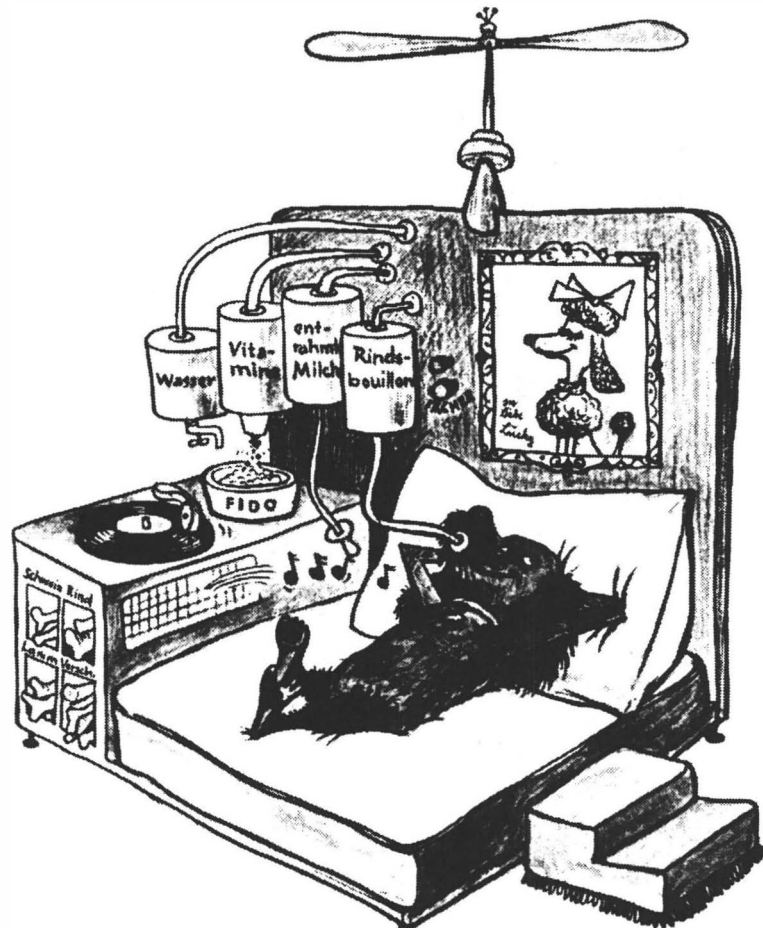


Abb. 18 Ein „Hundeleben“: Eine wohlbekanntere Methode, Hunde aus dem Bett ihres Herrn herauszuhalten (gebilligt vom Tierschutzverein, von der Gesellschaft gegen Mißbrauch von Tieren und von den Hunden selbst), ist es, ein Extrabett ausschließlich für hündische Benutzung zu errichten. Um diese Erfindung dem Hund willkommen zu machen, muß sie gewisse Eigentümlichkeiten aufweisen. Leichte Bewegung des Kopfes macht dem dahindösenden Hund Nahrungsmittel zugänglich. Federkernmatratze, nicht zu weich, folgt seinem Körperumriß. Zum Bett führende Stufen ersparen das Hinaufspringen. Kissen können sowohl zum Ruhen wie zum Zerkauen verwandt werden. Um den Hund in Schlaf zu lullen, ist eine Musikbox eingebaut. Konterfei der Herzliebsten verhilft dem Hund zu freundlichen Träumen. Großer rotierender Fächer setzt verstaubte Luft in Bewegung, ohne den Schlaf zu stören (aus S. Baker, E. Gurney: Vom Umgang mit neurotischen Hunden. Heyne Bücher 503).

Tierseuchen und Impfstoffe

Das Verhüten von Infektionskrankheiten durch Impfstoffe ist eines der erfolgreichsten Gebiete der Medizin (s. auch S. 177). Durch prophylaktisches Impfen war es möglich, viele Seuchen beinahe vollkommen auszurotten. In der langen Kette zwischen der Krankheit, der Isolierung des Erregers, der Entwicklung eines aktiven Impfstoffes und der erfolgreichen Impfung des gefährdeten Menschen oder Tieres sind Tierversuche unerlässlich. Für die passive Immunisierung wurden beispielsweise Hyperimmunseren aus dem Blutserum von Tieren gewonnen, welche

216 *Spezielle Forschungsgebiete*

mit dem abgeschwächten oder getötetem Erreger inokuliert worden waren und deren Immunsystem dann den spezifischen Antikörper entwickelte. In Zukunft dürfte es möglich sein, durch Klonen von Immunzellen in Kulturen, welche spezifische Antikörper produzieren, Immunsereen unabhängig vom lebenden Tier zu erzeugen. Immunologen ist es kürzlich bereits gelungen, die Aminosäurezusammensetzung gewisser Antikörper zu analysieren und synthetische Antikörper herzustellen. Im folgenden seien einige Beispiele angeführt, die die Auswirkung neuerer Erkenntnisse der Immunologie auf die Tiermedizin illustrieren.

Katzenleukämie

Katzenleukämie ist eine weit verbreitete, bösartige Erkrankung, die durch ein Retrovirus (FeLV) hervorgerufen wird. Es handelt sich dabei nicht um eine echte Leukämie, sondern um Lymphosarkome und besonders um eine Abschwächung des Immunsystems (FAIDS, feline acquired immunodeficiency syndrome). Immunisierung gegen ein Virus, welches das Immunsystem unterdrückt, ist ein besonders schwieriges Problem. Trotzdem ist es in den letzten Jahren R. G. OLSON (Universität Oslo) in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelfirma Smith Kline gelungen, einen Impfstoff gegen FeLV auf einer neuen Basis herzustellen. Dieser Impfstoff besteht aus 2 Proteinen: einem Virusantigen und einem Tumorantigen. Er schützt vor der immunorepressiven Wirkung des Virus und auch vor dem Lymphosarkom und anderen durch das Virus bedingten Tumoren. Man hofft, daß die bei der Entwicklung dieses Impfstoffes gesammelten Erfahrungen von großer Hilfe in der Krebs- und AIDS-Forschung sein werden.

Enteritis bei jungen Kälbern

Diese häufig auftretende Erkrankung wird meist durch Rotavirus und K99-Escherichia-coli hervorgerufen. Unlängst gelang es im Moredun Research Institute of the Agricultural and Food Research Council (GB), gegen diese Erreger einen kombinierten Impfstoff zu entwickeln, welcher inaktivierte Rotaviren und Fimbrien von Escherichia coli enthält. Da dem Kalb nur dann der beste Schutz geboten wird, wenn die entsprechenden Antikörper oral in den Magen- und Darmtrakt gelangen, wird die trächtige Kuh mit dem Impfstoff inokuliert. Diese entwickelt dann Antikörper gegen die Erreger, welche im Kolostrum und in der Milch ausgeschieden und während der ersten Lebenswochen von den säugenden Kälbern getrunken werden.

Falls aus unvermeidlichen Gründen das Trinken des Kolostrums ausgefallen war, kann das Kalb auch durch eine ‚Schluckimpfung‘, welche an der tierärztlichen Fakultät der Universität München entwickelt wurde, vor verschiedenen pathogenen Escherichia-coli-Stämmen geschützt werden. Dazu müssen dem jungen Tier mindestens 10 Tage lang große

Mengen von hitzebehandelten Erregern mit dem Futter gegeben werden.

In den seltenen Fällen, in welchen die Erkrankung unvermeidlich war, kann das Trinken großer Mengen von Salz- und Zuckerwasser vor Austrocknung und dadurch vor dem Tode schützen. Diese wichtige Beobachtung wurde übrigens zuerst bei Behandlung von Choleraepidemien am Menschen gemacht.

Ziegen- und Schafpocken

In manchen Ländern der Dritten Welt sind Ziegen und Schafe eine wichtige Nahrungsquelle weiter Bevölkerungsschichten, und die Bekämpfung der dort auftretenden Ziegen- und Schafpocken ist von großer Bedeutung. Untersuchungen, die 1982 in England begonnen wurden, zeigten, daß eine Ziege, die einmal an Ziegenpocken erkrankt war, später auch gegen Schafpocken immun ist. Nach Isolierung dieser Pockenviren ist es dann gelungen, einen Impfstoff zu entwickeln, welcher beide Tierspezies gegen Pocken schützt. Feldtests, z. B. in Yemen, haben den praktischen Wert dieses Impfstoffes demonstriert.

Maul- und Klauenseuche

In vielen Ländern wird Maul- und Klauenseuche noch immer durch das Töten der erkrankten und aller mit ihnen in Kontakt getretenen Tiere bekämpft. Man hofft jedoch, daß dieses drastische Verfahren durch die Einführung einer wirtschaftlich akzeptablen Prophylaxe gegen diese Erkrankung in Zukunft ersetzt werden kann. Daher wird der Entwicklung von Impfstoffen gegen Maul- und Klauenseuche große Bedeutung zugemessen. So wurde kürzlich im Animal Virus Research Institute Pirbright (GB) in internationaler Zusammenarbeit eine ‚foot and mouth disease vaccine bank‘ eingerichtet, in der 500000 Injektionen von konzentriertem ‚killed viral antigen‘ unter flüssigem Stickstoff gespeichert werden. Die erwartete Wirksamkeitsdauer des so gespeicherten Impfstoffes ist 10–15 Jahre, während bisher diese teuren Impfstoffe nur ein Jahr lang wirksam blieben. Ein weiterer immunologischer Fortschritt wurde durch die chemische Synthese von Mantelproteinen des Maul- und Klauenseuchenvirus gemacht. Injektion dieses reinen Antigens stimuliert im Rind die Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen das aktive Virus (DIMARCHI u. Mitarb. 1986).

Tuberkulose

Durch die Entwicklung des Tuberkulintestes war es möglich, an Tuberkulose erkrankte Tiere in einer Herde zu erkennen und auszusondern. Somit ist heute diese Seuche in manchen Ländern so gut wie ausgerottet. Während in England im Jahre 1930 noch 20% der Rinder einen positiven Tuberkulintest gaben, war in 1963 diese Zahl auf 0,07% abgesunken (RITCHIE 1963).

Die Geschichte der Entwicklung und die große Bedeutung von Impfstoffen für die Verhütung von Tierseuchen, die besonders in Afrika zu maßlosem Leiden und zum grausamen Tode vieler Tierherden führte, wurde von Prof. WOOLDRIDGE (1947) zusammengefaßt. Zu diesen Seuchen zählen unter anderen Rinderpest und Milzbrand. Die Verhütung und Behandlung von Tollwut bedarf hingegen noch eingehender Untersuchungen.

Störungen des Mineralstoffwechsels

Der Mangel an gewissen Salzen kann in Tieren zu dramatischen Symptomen führen. Als Beispiel seien hier Grastetanie und Milchfieber (Parturient Paresis) angeführt, zwei Erkrankungen, deren erfolgreiche Behandlung nur durch Grundlagenforschung an Tieren ermöglicht wurde, in welcher die normalen Konzentrationen von Salzen im Blut ermittelt wurden.

„Grastetanie“ tritt bei Rindern und anderen Wiederkäuern auf und verläuft meist akut. Die Tiere hören plötzlich auf zu grasen, werden übererregbar, zeigen Schaumbildung am Mund und Muskeltremor. Geringe äußere Störungen führen zu sinnlosem Galoppieren und Brüllen. Gleichgewichtsstörungen treten auf, und die Tiere verfallen in Krämpfe. Wird dem Tier nicht innerhalb von 30–60 min geholfen, so stirbt es. Systematische Untersuchungen des Blutes der erkrankten Tiere zeigten, daß Grastetanie mit einem akuten Abfall des Blutmagnesiumspiegels verbunden ist. Manchmal ist auch ein geringer Abfall der Blutcalciumkonzentrationen zu finden. Die Konsequenz dieser Entdeckung war eine einfache, aber schlagartig wirkende Therapie: Intravenöse Injektion einer Mischung von Magnesium- und Calciumsalzen führt beinahe unmittelbar zum Aufstehen und Weitergrasen der Tiere. Verantwortlich für die Elektrolytstörung bei der Grastetanie ist oft das Wechseln von Winterfutter auf das Weiden auf jungen Wiesen, in welchen der Magnesiumgehalt des Grases niedrig ist. Dies ist besonders nach Besprühen mit kalium- und stickstoffreichem Kunstdünger der Fall, da dadurch die Magnesiumaufnahme aus dem Boden verringert wird.

„Milchfieber“ (Parturient Paralysis) ist eine andere Mineralstoffwechselerkrankung, die in vielen Tierarten um die Zeit des Werfens auftritt. Die Symptome sind allgemeine Muskelschwäche, Kreislaufkollaps, Bewußtseinsstörungen und, besonders bei Pferden, Krämpfe. Als Ursache der Erkrankung wurde ein Abfall des Calciumgehaltes des Blutes gefunden, der wahrscheinlich durch erhöhte Calciumausscheidung im Kolostrum und in der Milch hervorgerufen wird. Auch die Calciumaufnahme aus dem Darm ist vermindert. Behandlung erfolgt durch parenterale Verabfolgung von Calciumsalzen. Manche Weidegebiete, so auch in Österreich, enthalten sehr wenig Calciumsalze. Calciumsalze werden in diesen Gebieten regelmäßig dem Tierfutter zugesetzt. (Für

Einzelheiten und weitere Mineralstoffwechsel- und Vitaminmangelkrankungen s. BLOOD, HENDERSON u. RADOSTITS 1979).

Pharmakologie

Viele nützliche Arzneimittel konnten aus der Humanmedizin direkt in die Tiermedizin übernommen werden. Doch bilden in der Tiermedizin die Artspezifitäten im Abbau verschiedener Pharmaka im Körper zusätzliche Probleme, die nur durch Versuche an Tieren gelöst werden können. Außerdem müssen zur Behandlung der mannigfaltigen Erkrankungen, welche im Tierreich auftreten, spezifische Medikamente gefunden und an den betroffenen Tierarten erprobt werden. Das erste der hier angeführten Beispiele aus der Tierpharmakologie zeigt eine Methode zur Entwicklung von entzündungshemmenden Pharmaka für Pferd und Pony. Fernerhin werden Probleme der Parasitenbekämpfung und der Tiernarkose besprochen. Zwei weitere Beispiele zeigen den Beitrag der Pharmakologie zur Kontrolle des Verhaltens von Nutztieren und zur ‚Erhaltung der Art‘ von Wildtieren.

Antiphlogistika

Eine ‚tierfreundliche‘ Methode zur Testung von entzündungshemmenden Substanzen wurde unlängst für das Pony und Pferd beschrieben und sogar mit dem Ciba-Geigy Preis für ‚Research in Animal Health‘ ausgezeichnet. Bei diesen Tierarten ist das Auftreten von Muskel- und Gelenkentzündungen keine Seltenheit und kann zu schweren Deformationen führen. Die neue Methode besteht darin, daß unter die Nackenhaut ein mit der entzündungserregenden Substanz Carragenin getränkter Polypropylenschwamm (5,0 x 2,5 × 30,5 cm) eingepflanzt wird. Im umgebenden Bindegewebe entsteht eine Entzündung, deren Exudat von dem Schwamm absorbiert wird. Der Schwamm wird dann entfernt, das in ihm enthaltene Exudat gesammelt und analysiert. Diese Exudate enthalten neben Lymphozyten auch Metaboliten von Arachidonsäure einschließlich einiger Prostaglandine, typische Indikatoren eines Entzündungsprozesses. Wenn kurz vor Verabfolgung des Carragenins der entzündungshemmende Stoff Phenylbutazon (Intrazone, Arnolds Veterinary Products, Reading, GB) in die Jugularvene injiziert wurde, waren im Exudat keine Prostaglandine zu finden, ein Zeichen der entzündungshemmenden Wirksamkeit von Phenylbutazon. Dieses Versuchsmodell ist zur Entwicklung entzündungshemmender Medikamente für Pony und Pferd von großem Nutzen. Die Tiere scheinen diese Untersuchungen nicht störend zu finden, da ihr Verhalten und ihre Nahrungsaufnahme normal ist (HIGGINS u. Mitarb. 1984).

Parasitenbekämpfung durch ‚Naturstoffe‘

Der gewaltige Fortschritt bei Bekämpfung von bakteriellen Infektionen seit der Entdeckung des Penicillins ist heute jedermann bekannt. Peni-

cillin ist ein ‚Naturstoff‘, der von einem Pilz, *Penicillium notatum*, gebildet wird. In die Klasse von natürlichen Pharmaka gehören auch die jüngst entdeckten Avermectine, die von einem Bodenbakterium, *Streptomyces avermectilis*, produziert werden. Forscher der Firma Merck, SHARP und DOHME, haben gefunden, daß aus Avermectinen durch Hydrierung einer Doppelbindung Ivermectin gewonnen wird, eine Substanz, die zwar keine antibakteriellen Wirkungen hat, sich aber äußerst wirksam in der Bekämpfung von Parasiten in Tier und Mensch erwiesen hat. Pferde, Rinder, Schafe und Schweine können durch Ivermectin vor dem Befall mit Würmern, Insekten, Milben und Zecken gleichzeitig geschützt werden. So kann die bisher ausgeführte Parasitenbekämpfung mit Bädern, Pudern oder Sprays, denen toxische Organphosphate oder chlorierte Kohlenwasserstoffe zugesetzt waren, durch die Verabfolgung kleiner Mengen von Ivermectin ersetzt werden. Auch Endoparasiten, wie z. B. der Magen- und Darmwurm *Ostertagia*, welcher zu unbeherrschbaren Durchfällen bei jungen Rindern führt, können durch die frühzeitige Injektion einer einzigen kleinen Dosis von Ivermectin schon im Larvenstadium unschädlich gemacht werden. Bei den meisten Parasiten ist Ivermectin im Larvenstadium wirksam. Wahrscheinlich stimuliert es GABA, ein im peripheren Nervensystem dieser Lebewesen vorhandener Neurotransmitter, und führt dadurch zu ihrer Lähmung. Auch in der Humanmedizin ist Ivermectin von Bedeutung, wo es zur Behandlung der Flußblindheit (Onchozerkose) verwendet wird. Dies ist eine in Westafrika und Zentralamerika weit verbreitete Erkrankung, die durch einen Wurm hervorgerufen wird, welcher jahrelang in der Haut lebt und Mikrofilarien produziert, die schließlich in das Auge gelangen. Eine einzige Ivermectin Tablette bringt die Mikrofilarien in der Haut innerhalb von einem Monat zum Verschwinden. Zur völligen Heilung muß die Therapie nur einmal nach 6–12 Monaten wiederholt werden.

Tiernarkose

Die in der Veterinärmedizin verwendeten Narkosemittel sind in vielen Fällen die gleichen wie in der Humanmedizin. In bestimmten Tierarten unterscheiden sich aber die Narkosemethoden. Zur Narkose von Reptilien eignet sich das Eintauchen in 10%igen Äthylalkohol, der durch die Haut absorbiert wird. Auch bei Fischen wird der Zusatz des Narkosemittels zum Wasser verwendet. Das Narkosemittel wird durch die Kiemen aufgenommen. Die am häufigsten verwendete Substanz ist Tricainmethansulfonat (MS 222). Zur Goldfischnarkose wird auch Äther in das Wasser gegeben (10–15 ml/l). Goldfische können außerdem durch Einbetten in zerstoßenes Eis narkotisiert werden. Es wird aber davon abgeraten, nicht narkotisierte Fische zu behandeln, da sie leicht in einen Schockzustand verfallen. Bei Vögeln ist besonders auf die Erhaltung der Körpertemperatur unter Narkose zu achten. Zur Anästhesie von Säugetieren hat

sich besonders Alphaxolon (SAFFAN; GLAXO, G. B.), ein Steroidanästhetikum, bewährt, welches intramuskulär oder intravenös gegeben werden kann (für Einzelheiten über die Tiernarkose s. GREEN 1979).

Beruhigungsmittel (Tranquillizer)

Diese Gruppe von Pharmaka hat man an Tieren erprobt, um Tiere zu sedieren, aber bei Bewußtsein zu halten. Dies ist z. B. zur Ausführung kleinerer Operationen unter Lokalanästhesie erwünscht. Die Wirksamkeit von Tranquillizers ist bei verschiedenen Tierarten sehr unterschiedlich. Pferde, Rinder, Schafe, Hunde oder Katzen werden durch die Injektion von Xylazin sediert; sie lassen sich behandeln und erlauben es, kleine Eingriffe durchzuführen. Dagegen ist Xylazin bei Schweinen fast wirkungslos. Der einzige Tranquillizer, der bei Schweinen bisher erfolgreich angewendet werden konnte, ist Stresnil. Durch Verabfolgung von Suicalm kann das ausgeprägte, aggressive Verhalten, welches beim Zusammenbringen von Ferkeln verschiedener Würfe zu schweren Verletzungen unter den Tieren führen kann, gedämpft werden. Auch in Fällen, wo eine Muttersau ihre eigenen Jungen beißt und tritt, kann die Gabe von Suicalm helfen.

Pharmakologische Immobilisierung von Tieren

Die Notwendigkeit, ein Tier ‚pharmakologisch‘ zu immobilisieren, kann sich z. B. in Situationen ergeben, in welchen Großwild eingefangen werden muß. Dazu eignet sich besonders gut Etorphin (Immobilon, M 99), ein synthetisches Morphinderivat. Die Aktivität dieser Substanz ist in vielen Spezies wesentlich höher als die des Morphins; sie ist am Menschen 200mal, am Nilpferd sogar 80000mal wirksamer als Morphin. Etorphin kann in einer sogenannten ‚fliegenden Spritze‘ mit einem Gewehr auf das zu fangende Tier geschossen werden. Das getroffene Tier wird sofort bewußtlos und kann sodann problemlos gefangen und über weite Strecken transportiert werden. Nach Injektion von Diprenorphin (Revivon) sind die Tiere innerhalb weniger Minuten wieder auf den Beinen. Diese Methode wurde in Afrika bei der Umsiedlung von Wildtierherden verwendet, als weite Flächen ihres natürlichen Weidelandes durch die Errichtung des Kariba Dammes überschwemmt wurden. Die beiden Pharmaka haben damit zur Erhaltung vieler Wildtierarten einen bedeutenden Beitrag geleistet. Durch Injektion von Etorphin können auch Großtiere in zoologischen Gärten immobilisiert werden, wie es z. B. vor der Ausführung operativer Eingriffe erforderlich sein kann.

Als Kuriosität sei erwähnt, daß Etorphin am Seelöwen unwirksam ist. Seelöwen können mit einer Kombination von Ketamin und Diazepam, verabfolgt mit einer ‚fliegenden Spritze‘, immobilisiert werden. (Über Tiernarkose und pharmakologische Immobilisierung kann bei GREEN 1979 nachgelesen werden).

222 *Spezielle Forschungsgebiete*

Abnormale Verhaltensmuster

Es ist anzunehmen, daß seit der Zeit, in welcher der Mensch begann, Tiere in seinen Lebenskreis und damit in eine raumbeschränkte Umwelt zu ziehen, abnormale, stereotype Verhaltensmuster bei diesen Tieren auftraten. Diese können in einer offenen Umfriedung, einem Tierstall oder in einem zoologischen Garten beobachtet werden. Stereotypen sind meist auf unzulängliche Umweltbedingungen, Mangel an Raum oder an adäquaten Umweltreizen zurückzuführen. In modernen zoologischen Gärten, in welchen die Tiergehege erweitert und die natürliche Umgebung der Tiere imitiert wurden, sind Stereotypen kaum mehr zu sehen. Manchmal sind es scheinbar geringe Änderungen in der Umwelt, die das Verhalten normalisieren können. Beispielsweise hörte das sich unverändert wiederholende Auf- und Abwandern von Ameisenbären in Käfigen auf, als der Boden mit einer 20 cm dicken Sandschicht bedeckt wurde. – In der Nutztierhaltung bilden Verhaltensstörungen ethische und wirtschaftliche Probleme, zu deren Studium Verhaltensforscher herangezogen wurden. Manche dieser Störungen sind so tiefgreifend, daß sie zu Selbstverletzungen führen können. Zum Beispiel stellen bei Ferkeln das Reiben der Schnauze am Boden und an der Wand oder das anhaltende Beißen von Futtertrögen und das Schwanzbeißen schmerzvolle und oft kostspielige Verhaltensstörungen dar. Ihr Studium erbrachte eine einfache Lösung: bei Schweinen, die auf Stroh gehalten werden, bleibt das Schwanzbeißen fast immer aus. Frühzeitiges ‚Absetzen‘ von Ferkeln führte ebenfalls zu abnormalen Verhaltensmustern bei den Jungtieren und wird daher heute nicht mehr empfohlen. Die Verwendung von Tranquillizern zur Kontrolle des Verhaltens von Tieren wurde bereits erwähnt.

Streßverhütung in der Nutztierhaltung

In Großbritannien steht die Nutztierhaltung unter Kontrolle des Landwirtschaftsministeriums, welches 1968 eine Liste von Regeln herausgab, an die sich der Tierzüchter halten muß. Der 1. Paragraph lautet:

„Any person who causes unnecessary pain or unnecessary distress to any livestock for the time being situated on agricultural land and under his control or permits any such livestock to suffer any such pain or distress of which he knows or may reasonably be expected to know shall be guilty of an offence under this section.*

In der modernen Nutztierhaltung ist man besonders bestrebt, das Auftreten von Streßsituationen zu verhüten. Obwohl wir alle zu wissen

* „Jede Person, die ihrem Viehbestand, der sich auf ihrer landwirtschaftlichen Nutzfläche und unter ihrer Aufsicht befindet, unnötigen Schmerz oder unnötiges Leid zufügt oder die Zufügung solchen Schmerzes oder Leides duldet, obwohl ihr Kenntnis davon zugemutet werden kann, macht sich eines Vergehens gemäß diesem Abschnitt schuldig.“

glauben, was man unter ‚Streß‘ versteht, ist eine einfache Definition dieses Begriffes noch nicht gelungen (s. z. B. LEVINE 1985). Der Organismus antwortet auf ‚Streß‘ mit einer Reihe von physiologischen und pathologischen Reaktionen, die als ‚Adaptationssyndrom‘ zusammengefaßt wurden (SELYE 1946). Das Ausmaß dieser Reaktionen ist von den Bedingungen, in der sich ein Organismus vor der Aussetzung in eine Streß-Situation befand, abhängig. Die Reaktionen auf einen akuten ‚Streß‘ können sich von den Reaktionen auf einen chronischen ‚Streß‘ unterscheiden.

‚Streß‘ führt vor allem zu einem Anstieg der Sekretion von Hormonen aus der Hypophyse (z. B. Vasopressin, Oxytocin, Prolactin, adrenocorticotropes Hormon) und aus der Nebennierenrinde (Corticosteroide) und dem Nebennierenmark (Adrenalin). Um diese Beziehung zwischen ‚Streß‘ und Hormonsekretion zu erkennen, waren zahlreiche Versuche an Ratten, Kaninchen und auch am Menschen notwendig, in welchen die Konzentrationen dieser Stoffe in Blut und Harn gemessen wurden.

Bei Tieren, die unter chronischen Streßbedingungen gehalten werden, kann es zu Wachstums-, Reproduktions- und Verhaltensstörungen kommen, zu reduzierter Proteinsynthese und herabgesetzter Produktion von Immunglobulinen (s. LANDI u. Mitarb. 1985) mit allen den sich daraus ergebenden Folgerungen. Verschiedene ‚Streßindikatoren‘ werden zur Erkennung solcher Situationen in der Tierhaltung verwendet. Ein praktisches Beispiel aus der Hühnerzucht ist die kontinuierliche, radiotelemetrische Registrierung der Herzfrequenz, welche durch eine streßbedingte, erhöhte Adrenalinsekretion beschleunigt wird.

Auch sogenannte ‚Wahlversuche‘ können dabei helfen zu ermitteln, ob eine gegebene Situation von einem Tier als unerwünscht betrachtet wird. In solchen Versuchen kann das Tier seine Umweltbedingungen selbst wählen (INGRAM u. MOUNT 1975). Schweine, Schafe oder Kälber können z. B. lernen, mit der Schnauze auf elektrische Schalter zu drücken oder Strahlen von infrarotem Licht mit der Schnauze zu unterbrechen. Auf diese Weise können elektrische Lampen, Heizkörper, Ventilatoren oder Wasserduschen ein- oder ausgeschaltet werden. Solche Wahlversuche haben gezeigt, daß junge Ferkel bei einer Umgebungstemperatur von +20°C häufig Heizkörper einschalten, während dies bei einer Temperatur von +25°C nur selten erfolgt. Kälber und Schafe wählten durchschnittlich in einem Zeitabschnitt von 24 Stunden mehr als 15 Stunden Licht in ihrer Behausung. Ventilatoren wurden von Schweinen außer bei Temperaturen über +27°C fast immer ausgeschaltet. Die Ergebnisse solcher Wahlversuche können bei dem Entwurf von Stallungen und für die Festlegung von verschiedenen anderen Tierhaltungsbedingungen von großem Nutzen sein.

Doch darf man nicht vergessen, daß das Tier wie auch der Mensch nicht immer jene Bedingungen wählt, die für sein Wohlergehen die Besten

sind. Beispielsweise neigen Schweine dazu, sich zu überfressen, wenn Nahrung unbeschränkt zur Verfügung steht. Bei Wildtieren regelt die Natur das Futterangebot.

Ein typisches Beispiel einer potentiellen, praktischen Streß-Situation, der Nutztiere oft ausgesetzt werden, ist der Transport in Lastkraftwagen. Transport kann bei besonders empfindlichen Tieren sogar zu plötzlichem Tod führen. Auch die Qualität des Fleisches kann beeinträchtigt werden. Es ist daher notwendig, die Streßkomponente bei dem Transport von Tieren möglichst niedrig zu halten.

Mit dem Ziele, Transportstreß objektiv zu beurteilen, wurde ein sogenannter ‚Transport Simulator‘ gebaut, ein Apparat, auf dem sich ein ungedeckter Behälter aus Holz befindet, in dem ein Schwein, Schaf oder Kalb gehalten werden kann (STEPHENS u. Mitarb. 1985). Der Apparat wird von einem Motor getrieben, der den Behälter in alle Richtungen bewegt und schüttelt, wobei gleichzeitig ein dem Straßenverkehr vergleichbarer Lärm erzeugt wird. In dem Behälter befindet sich ein Druckknopf, den die Tiere mit der Schnauze betätigen, und dabei das Rütteln und den Lärm auf kurze Zeit abstellen können. Das wird besonders von Schweinen schnell erlernt und erfolgt so oft als möglich, ein Zeichen dafür, daß das Rütteln unerwünscht ist. Lärm allein wurde weniger oft abgestellt. Von den Tieren können Blutproben zur Bestimmung von verschiedenen Hormonen entnommen werden. So fand man, daß Rütteln und Lärm zusammen bei Schweinen und Kälbern zu einem Anstieg des Corticosteroid-Gehaltes des Blutes führt. Diese Beispiele zeigen die Bedeutung von Tierversuchen für die Bekämpfung von Seuchen der Haustiere, für die Entwicklung von neuen Veterinärarzneimitteln und für eine richtige Haltung von Tieren. Zu weiteren Verbesserungen sind Versuche an Tieren unbedingt notwendig, wobei für spezifische Forschungsarbeiten auch alternative Methoden eingesetzt werden.

Literatur

- Blood, D. C., J. A. Henderson, O. M. Radostits: *Veterinary Medicine. A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs and Horses*. Publishers: Ballière Tindall, London 1979
- DiMarchi, R., G. Brooke, C. Gale, V. Cracknell, T. Doel, N. Mowat: Protection of cattle against foot-and mouth disease by a synthetic peptide. *Science* 232 (1986) Reports 639–641
- Green, C. J.: *Animal Anaesthesia*. Laboratory Animals Ltd., London 1979
- Higgins, A. J., P. Lees, J. B. Taylor: Influence of Phenylbutazone on eicosanoid levels in equine acute inflammatory exudate. *The Cornell Veterinarian* 74 (1984) 198–207
- Ingram, D. L., L. E. Mount: *Man and Animals in Hot Environments*. Springer, Berlin 1975
- Landi, M., J. W. Krieder, C. M. Lang, L. P. Bullock: Effect of shipping on the immune functions of mice. In: J. Archibald, J. Ditchfield, H. C. Rowsell: *The Contribution of Laboratory Animal Science to the Welfare of Man and Animals*. G. Fischer, Stuttgart 1985 (p. 11–18)
- Levine, S.: A definition of stress? In G. P.

- Moberg: Animal Stress. American Physiological Society, Bethesda, Md. 1985 (p. 51–69)
- Ritchie, J.: The eradication of bovine tuberculosis and its importance to man and beast. Stephen Paget Memorial Lecture (Research Defense Society) London 1963
- Selye, H.: The general adaptation syndrom and the diseases of adaptation. J. clin. Endocrin. 6 (1946) 118–127
- Stephens, D.B., K.J. Bailey, D.F. Sherman, D.L. Ingram: An analysis of some behavioural effects of the noise and vibration components of transport in pigs. Quart. J. exp. Physiol. 70 (1985) 211–217
- Wooldridge, G.H.: What animals owe to experimental research. Stephen Paget Memorial Lecture (Research Defense Society) London 1947

Wir danken Dr. D.B. Stephens, The Royal Veterinary College, University of London, für Beratung in veterinärmedizinischen Fragen.

Tiere lehren Studenten

Tierversuche in Vorlesung und Praktikum

F. LEMBECK

„Der klinische Professor hat am Krankenbett oder mit Zuhilfenahme des Krankenmaterials, der Professor für pathologische Anatomie mit Zuhilfenahme der Leiche und der Professor der experimentellen Pathologie mit Zuhilfenahme des Experimentes zu lehren.“

„Ich will hier gleich betonen, daß es unmöglich darauf ankommen könne, die angehenden Ärzte zu Experimentatoren zu erziehen. Die Schauspielhäuser sind nicht dazu da, um die breiteren Volksschichten zu Schauspielern auszubilden, sondern wohl dazu, um die Dichtung den Zuschauern eindringlich vorzuführen.“

„Um hier gleich den Gegensatz zwischen der allgemeinen Pathologie alten Stils und der experimentellen Pathologie, wie ich sie lehre, klarzulegen, will ich an den Ausspruch alter Ärzte erinnern, demgemäß der schwarze Star eine Krankheit sei, bei welcher die Kranken nichts sehen und auch die Ärzte nichts. In ähnlicher Weise läßt sich der Stand der allgemeinen Pathologie in Österreich bis zum Jahre 1873 charakterisieren. Der Professor hatte von den einschlägigen Ereignissen nichts gesehen und die Studenten auch nichts.“ S. Stricker (1896, 1897)

Herz und Gehirn, Adern und Venen, Muskel und Nerven waren in ihrer anatomischen Form schon im Altertum bekannt. Aber erst im 18. und 19. Jahrhundert lernte man die Funktion dieser Organe kennen. Es begann mit der „Vivisektion“, worunter man die Öffnung des Körpers an einem mit Curare gelähmten Tier verstand, um Organe freizulegen und ihre Funktion zu *beobachten*. Auch für den Menschen gab es damals noch keine Narkosemethode. Durch Beobachtung, aber nicht durch messende Registriergeräte, wurden die Funktionen zuerst erkannt. Der Wiener pathologische Anatom ROKITANSKY sah deutlicher

als alle anderen die Notwendigkeit, den morphologischen Befund durch experimentelle Untersuchungen zu ergänzen. STRICKER, der erste experimentelle Pathologe Wiens, definierte die Aufgaben dieses Faches mit bewegten Worten, die oben wiedergegeben wurden. Er war bestrebt, die Körperfunktionen den Medizinstudenten durch Experimente vorzuführen. Er konstruierte einen Vorläufer unserer heutigen Projektionsapparate, um Studenten die Strömung von Blut in Adern zeigen zu können.

Die anschauliche Darstellung der Funktionen im Unterricht wurde zu einer Leitlinie der Physiologen. Höhepunkt dieser Entwicklung war wahrscheinlich die Vorlesung von TSCHERMAK-SEYSENEGG, Physiologie in Prag von 1913 bis 1938. In seiner Vorlesung löste ein Tierversuch den anderen ab, es dürften über 200 Versuche pro Jahr gewesen sein. Für den Studenten war dies außerordentlich einprägsam, für die Assistenten zwar eine arge Last, aber auch eine ungemein vielfältige Ausbildung. Vorlesungsversuche wurden bald durch experimentelle Praktika ergänzt, in denen Studenten einfache Versuche selbst ausführten, wozu vorwiegend der Frosch diente, kompliziertere Versuche aber vom Assistenten gezeigt wurden. Hinzu kamen neue klinische Methoden, wie Blutbilddiagnostik, Blutdruckmessung und Augenspiegel, die der Student an seinem Kollegen ausführen konnte. Im Laufe der Entwicklung war es möglich, Praktikumsversuche vorwiegend an Ratten auszuführen oder isolierte Organe zu verwenden. Die Entwicklung moderner klinischer Untersuchungsmethoden erlaubt heute, daß viele Untersuchungen des physiologischen Praktikums vom Studenten an seinem Kollegen ausgeführt werden. Ich sah in einem englischen Institut, wie sich Medizinstudenten gegenseitig einen Magenschlauch einführten, um die Magensaftsekretion zu studieren. Die Studenten kommentierten recht sachlich, daß es wertvoll sei, auch einmal die Erfahrung eines Patienten zu machen, dem der Magenschlauch von einem noch wenig geübten Kollegen eingeführt wird.

Auch Arzneimittelwirkungen lassen sich in einem pharmakologischen Praktikum darstellen. Nur der didaktische Wert eines solchen Experimentes ist dabei von Bedeutung.

Es wäre sinnlos, die Blutzuckersenkung durch eine therapeutische Insulindosis am Kaninchen zu untersuchen, denn dies kann man mit einem Diapositiv darstellen. Dieser Wirkung sieht der Student schließlich im klinischen Unterricht am Patienten. Aber die Injektion einer großen Insulindosis an einer Maus, die zu hypoglykämischen Krämpfen und Bewußtlosigkeit führt, könnte von Bedeutung sein, denn daraus erkennt der Student, wie sorgfältig Insulin dosiert werden muß. Bei einem solchen Versuch kann man schließlich zeigen, daß die Injektion von Glucose diesen „Insulinschock“ sofort behebt. Ein derartiger Versuch ist einfach und in seiner Anschaulichkeit von hoher Relevanz für die

Praxis. Allein durch Beobachtung und „In-die-Hand-Nehmen“ kann man an wenigen Ratten sowohl die Muskelerschlaffung in der Narkose wie auch die Muskelstarre durch Neuroleptika oder die Unruhe durch zentrale Erregungsmittel anschaulich erkennen. Mit einem einzigen, aus dem Körper entnommenen Meerschweinchenherzen kann man einer Gruppe von 10 Studenten sowohl Kontraktionskraft wie auch Herzfrequenz und Koronardurchblutung unter Medikamenteneinwirkung demonstrieren. An isolierten Darmmuskeln läßt sich in anschaulicher Weise die Wechselwirkung zwischen Agonisten und Antagonisten zeigen. Hier wird lebendig und anschaulich, was im Lehrbuch mit mathematischen Formeln beschrieben wird. Wer im Praktikum an einer narkotisierten Ratte gelernt hat, eine Kanüle in ein Gefäß einzubinden, übt damit das Geschick und die Sorgfalt, bevor er dies am Menschen tut. Im Praktikumsversuch lernt der Student, wozu eine manuelle Ungeschicklichkeit führen kann. Dieses Training am Tierversuch wurde für Gefäßchirurgen zur Routine, die an Ratten Gefäßnähte üben, um ihre manuelle Geschicklichkeit zu erhalten.

Viele Praktikumsversuche kann man durch gefilmte Versuche oder Trickfilme ergänzen oder ersetzen. Der Film bietet zwar nicht das unmittelbare Miterleben, ermöglicht aber die Darstellung von Funktionen, für die eine Vorführung im Praktikum zu kompliziert oder zu langdauernd wären. Wer einmal im Film das Morphin-Entzugssyndrom in seiner vollen Grausamkeit am Affen gesehen hat, wird nicht vergessen, welchen Gefahren aus einer Morphinabhängigkeit sich für den Menschen ableiten lassen. Wer im Film die beruhigende Wirkung eines modernen Sedativums an einem ängstlichen oder aggressiven, in einen Käfig gesperrten Wildtier erlebt, erhält ein lebendiges Bild über die Wirkung dieser Substanzen an einem Patienten im aggressiven Zustand bei einer Geisteskrankheit. Moderne pharmakologische Forschungsarbeiten erfordern biochemische oder biophysikalische Methoden: Sie sind fast ohne Ausnahme zu kompliziert und zu wenig anschaulich, um sie als Praktikumsversuche anwenden zu können. Es besteht also wenig Bedarf an neuartigen Praktikums- oder Vorlesungsversuchen am Tier.

Dem sei aber gegenübergestellt, daß Studenten, die später eine experimentelle Richtung in Medizin oder Biologie einschlagen wollen, auch weiterhin die Möglichkeit zu Versuchen am Tier haben sollten. Nur so lernen sie *unter Anleitung* die richtige Wartung von Versuchstieren, die Methoden einer einwandfreien Narkose und die saubere Durchführung eines Versuches. Diese Unterweisung schließt ein, daß dem Versuch eine Planung und Vorbereitung vorausgeht, daß seine Ergebnisse statistisch bewertet werden und die Interpretation der Ergebnisse erlernt wird. Das manuelle Geschick bei der Entnahme von Blut, beim Ableiten von Nervenimpulsen oder die Injektionstechnik erfordern angemessenes Training. Dieses Training kann man nicht am Bildschirm, sondern

nur in der Praxis erlernen. Fehlt dieses Training während der Ausbildungsphase, dann werden später ungeeignete experimentelle Techniken verwendet, diese unzureichend durchgeführt und daher werden dafür auch sinnlos Tiere geopfert.

Die Verwendung von Tieren zu Unterrichtszwecken hat in den letzten Jahren eine weitgehende Einschränkung erfahren, sollte aber dort erhalten bleiben, wo mit einfachen Versuchen an kleinen Laboratoriumstieren ein besonderer didaktischer Wert gegeben ist, den man durch Film oder Beschreibung nicht ersetzen kann. Ferner ist aber das frühe sorgfältige Training aller Mediziner und Biologen, die sich später einem experimentellen Fach zuwenden, eine wesentliche Voraussetzung für ihren angemessenen Umgang mit Versuchstieren. Es ist sehr zu begrüßen, daß diese Fähigkeit zunehmend durch spezielle Einführungs- und Fortbildungskurse erworben werden kann.

Literatur

Stricker, S.: Die experimentelle Pathologie.
Wien. klin. Wschr. 9 (1896) 959. 10
(1987) 425

Geopferte Tiere?

Tierversuche in der experimentellen Chirurgie

U. LOSERT

Die Hilfe des Chirurgen bei Unfällen mit schwersten Verletzungen, bei schmerzhaften Erkrankungen wie Gallen- und Nierensteinen, bei häufig auftretenden Beschwerden wie Blinddarmentzündungen, Krampfadern und Hämorrhoiden wird heute zu Recht als Selbstverständlichkeit beansprucht und eine sichere Diagnose, schmerzfreie Operation und möglichst komplikationsfreier postoperativer Verlauf mit entsprechendem Langzeiterfolg erwartet. Man liest und hört auch in den Medien von künstlichen Hüftprothesen und Knochennagelungen, von Herzoperationen, Herzschrittmachern und künstlichen Herzklappen, von Gefäß- und Hirnoperationen; man ist informiert über die plastische Chirurgie, die entstellte Gesichter wiederherstellen oder abgetrennte Arme und Beine in extrem langdauernden und subtilen Operationen wieder annähen kann. Dieser gewaltige Fortschritt der letzten Jahrzehnte in der Chirurgie wird zwar zur Kenntnis genommen, aber der Zeitpunkt der Entstehung und die Entwicklung dieser Methoden sind zumeist unbekannt. Man hat zwar von Tierversuchen gehört, weiß aber nicht, daß unsere heutigen Kenntnisse von physiologischen und pathophysiologischen Vorgängen und deren Beeinflussung zum überwiegenden Teil durch Forschung mit Hilfe von Versuchstieren erarbeitet wur-

den. Diese Kenntnisse bilden heute die Grundlage für die Erkennung der Ursachen, für die Diagnose und sinnvolle Behandlung von Funktionsstörungen und Krankheiten.

Tierversuche, insbesondere Versuche mit chirurgischen Eingriffen, werden je nach persönlicher Einstellung und Betroffenheit als Operation oder als Vivisektion bezeichnet, wobei auch heute noch aus Informationsmangel über Sinn und Zweck sowie Durchführung eines Tierexperimentes falsche Vorstellungen bestehen. Bis in die Mitte des 19. Jahrhunderts waren Operationen an Mensch und Tier tatsächlich Vivisektionen bei zumeist vollem Bewußtsein des Patienten; die Chirurgie hatte Notfallcharakter und wurde zumeist von Laien durchgeführt. So wurde z. B. FRANZ SCHUH 1837 als erster ausgebildeter Mediziner Primarius einer chirurgischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses in Wien (E. LESKY). Trotzdem waren die Patienten bis vor 50 Jahren von der Gefahr der Wundinfektion und Blutvergiftung bedroht, da eine Therapie mit Antibiotika unbekannt war. Jeder größere chirurgische Eingriff, wie z. B. die Eröffnung von Körperhöhlen, bedeutete ein Risiko. Erst die Einführung von Sulfonamiden 1936 und Penicillin 1941 legte nach vielen Tierversuchen den Grundstein für die moderne Chemotherapie. Aufwendige Präparationen oder längerdauernde Eingriffe waren trotz der bereits praktizierten Chloroform- oder Äthernarkose zumeist nicht durchführbar. Die zunächst nur spärlichen Kenntnisse der Pharmakokinetik und -dynamik sowie die Nebenwirkungen der verwendeten Narkosemittel führten oft zu Zwischenfällen. Die damals meist nicht meßbaren metabolischen Entgleisungen bei schwerkranken Patienten verstärkten diese Gefahr. Diffizile Beatmungstherapien durch die Kombination von Intubation und künstlicher Beatmung wurden erstmals 1954/55 während der Poliomyelitisepidemie eingesetzt. Diese Fortschritte auf dem Gebiet der Anästhesie und Intensivmedizin der letzten 30 Jahre, basierend auf intensiver Forschungstätigkeit auch im Tierversuch, ermöglichen heute lebensrettende Eingriffe an schwerstkranken Patienten vom Säugling bis in das hohe Alter.

Die Chirurgie als Handwerk, Kunst und Wissenschaft (E. WOLNER) kann heute nicht isoliert betrachtet werden, sondern steht in enger Beziehung mit dem Fortschritt und dem Erkenntnisgewinn im gesamten Bereich der Medizin sowohl in der Grundlagen- als auch in der angewandten Forschung. Die Chirurgie als eine Vivisektion, d. h. Schneiden am Lebenden, muß die verschiedenen Funktionen der einzelnen Organe, deren vielfältige Interaktion und die übergeordneten Regulationssysteme des Organismus wie autonomes Nervensystem und endokrines System berücksichtigen. Kenntnisse über komplizierte Regelvorgänge des Körpers ermöglichen heute nicht nur, einen Schwerstverletzten chirurgisch zu versorgen und wiederherzustellen, sondern auch die lebensbedrohenden, fast automatisch ablaufenden pathophysiologi-

schen Vorgänge des Körpers, z.B. die verschiedenen Formen des Schockgeschehens, frühzeitig zu diagnostizieren und zu bekämpfen. Es ließe sich eine Vielzahl von Beispielen an Erkenntnissen anführen, die mit der Hilfe von Versuchstieren gewonnen wurden und heute Mensch und Tier zugute kommen. Auf dieses Wissen baut der Forscher auf und wendet alle Kenntnisse wie Narkose und Schmerzbekämpfung auch bei seinem Umgang mit dem Versuchstier an. Bereits 1894 schreibt der Chirurg A. FRAENKEL: „Der Thierversuch aber ist eine regel- und kunstgerechte chirurgische Operation, die mit allen Cautelen und Hilfsmitteln durchgeführt wird, wie sie eben die chirurgische Operation vorschreibt. Zunächst findet beim Thierversuch die Narkose die allergrößte Anwendung; . . .“

Der enorme technische Fortschritt der letzten Jahrzehnte gestattet durch die Entwicklung neuer Meß- und Diagnoseverfahren (Endoskopie, Ultraschall Diagnostik, Computertomographie, Szintigraphie, Nuclear-Magnetic-Resonance-Verfahren usw.) sowie labormedizinischer Untersuchungsmethoden (Immunfluoreszenzmethoden, Hormonbestimmungen, Stoffwechseluntersuchungen mit Hilfe von isotopenmarkierten Substanzen usw.) Einblicke in den Organismus, die z. B. vom elektronenmikroskopischen Abbild eines Zellbestandteiles der Vorhofmuskelzelle des Herzens bis zum chemischen Aufbau der von ihr gebildeten hormonähnlich wirkenden Substanzen (atrio-natriuretische Peptide) reichen. Diese Einbindung der Technik und Chemie in die Medizin hat allerdings auch zu Vorwürfen wie „Apparatemedizin“ oder „Vergiftung durch Medizin“ geführt. Vorwürfe, die sich bei Überdenken der Argumente gegen den falschen und übertriebenen Einsatz wenden oder das Patient-Arzt-Verhältnis kritisch beleuchten.

In der chirurgischen Forschung sind durch den Einsatz der Technik einerseits viele Fragestellungen entstanden, die nur durch tierexperimentelle Untersuchungen zu beantworten sind und somit eine Vermehrung der Forschungstätigkeit bedingen. Andererseits konnte im Bereich der Experimentellen Chirurgie durch Verfeinerung der Meßmethoden und Datenauswertung, Erstellung von Computermodellen, Untersuchungen an perfundierten Organen und Zellkulturen, optimale Konditionierung und Vorbereitung der Versuchstiere, diffizile Narkosetechniken und tierartgerechte Intensivbetreuung die Zahl der Versuchstiere deutlich verringert und dennoch die Aussagekraft des Einzelversuches verbessert werden. Tierversuche im chirurgischen Bereich sind als Untersuchungen am Einzeltier anzusehen, die mit einem sehr hohen Zeit- und Kostenaufwand verbunden sind. Versuchstiere mit großen und belastenden Eingriffen verlangen eine Überwachung und Betreuung rund um die Uhr, ähnlich der Pflege von Patienten auf einer Intensivstation. Ohne eine derartige postoperative Intensivbetreuung ist nicht nur das Versuchstier gefährdet, sondern auch Sinn und Aussagekraft des Versuches fragwürdig.

Die folgende Einteilung der beispielhaft angeführten chirurgischen Tierexperimente soll eine Beurteilung ihrer Notwendigkeit oder den Einsatz möglicher Alternativen erleichtern, ohne Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben.

Tierversuche zur Ausbildung und Fortbildung von Chirurgen

Tierversuche zur Ausbildung von Chirurgen werden heute nur selten und in Ausnahmefällen durchgeführt. Die Erlernung der mikrochirurgischen Techniken ist neben der theoretischen Schulung und Übung an Kadavern auch an Tierversuche gebunden. Es muß hier nicht nur der blutungsfreie Zusammenschluß kleinster Gefäße unter dem Operationsmikroskop erlernt, sondern die strömungsgünstigste und schonendste Form der jeweiligen Anastomose erzielt werden. Bei einem Gefäßdurchmesser von unter 1 mm führen bereits Mikroturbulenzen und kleine operationsbedingte Schädigungen der Gefäßwand zum Verschuß und können so den Erfolg einer Replantation von abgetrennten Körperteilen verhindern. Weiterhin kann die Einführung einer neuen und aufwendigen Operationstechnik in die Klinik Anlaß zu Tierversuchen sein. So erfordert z. B. die Herz-Lungen-Transplantation besondere Kenntnisse der Thorax-Herz-Gefäßchirurgie, der Anästhesie, der Diagnostik und der Therapie von Abstoßungsvorgängen.

Viele sehr gute Chirurgen haben ihre Ausbildung ohne jeden Tierversuch erhalten; hingegen können technisch sehr schwierige und komplexe Operationsmethoden, ausgeführt von einem ungeübten Chirurgen, das Leben des Patienten gefährden. Diese Gruppe von Tierversuchen sollte aber immer mit einer offenen Fragestellung, z. B. Testung von neuen Nahtmaterialien, Möglichkeiten der pharmakologischen Beeinflussung usw. verbunden werden.

Tierversuche zur Testung von Materialien

Diese Tierversuche sind in der Experimentellen Chirurgie häufig, da jedes körperfremde Gewebe vom Organismus auch als fremdartig erkannt wird. Körperflüssigkeiten und Blut reagieren sehr aggressiv und führen durch verstärkte Korrosion und Arrosion zu vorzeitigen Alterungsprozessen. Thrombenbildung, Fibrin- und Kalkablagerungen, bindegewebige Umscheidungen und entzündliche Reaktionen können zusätzlich einen Funktionsverlust herbeiführen. Man denke hier an die unterschiedlichen Anforderungen an chirurgische Nahtmaterialien wie z. B. Reißfestigkeit, Resorbierbarkeit, Materialbeschaffenheit und Ausführung, vom extrem reißfesten Draht bis zum 0,002 mm dünnen Faden in der Mikrochirurgie; weiterhin an Dauerimplantate wie künstliche Hüftgelenke, an Schrittmacher mit im Herzen liegenden Elektroden, an künstliche Herzklappen und Gefäßprothesen usw.; man denke an die großen Kontaktflächen Blut-Kunststoff bei der künstlichen Niere

und der Herz-Lungen-Maschine. Obwohl hochspezialisierte Untersuchungsmethoden und Dauerbelastungen in verschiedenen Medien, Körperflüssigkeiten und Zellkulturen eine Vorauswahl treffen, ist eine verantwortbare Aussage oft nur nach Langzeiteinsatz am Versuchstier möglich. Bereits vorhandene negative oder positive Erfahrungen aus der klinischen Anwendung werden selbstverständlich berücksichtigt. Viele dieser Materialuntersuchungen können und sollen darüber hinaus mit zusätzlichen Fragestellungen kombiniert werden. Keine Alternative stellt der vorerst nicht kontrollierbare Einsatz und somit Versuch am Menschen dar, der z. B. bei Bruch einer Herzklappe oder Reißen einer Gefäßnaht das Leben eines Patienten akut gefährden kann.

Tierversuche zur Verbesserung bestehender Diagnose- und Behandlungsformen

Diese Tierversuche umfassen ein weites Spektrum der Experimentellen Chirurgie. So hat z. B. im Rahmen der nicht invasiven Diagnostik bösartiger Tumore und deren Metastasen die Radioimmunszintigraphie in den letzten Jahren beachtliche Erfolge erbracht. Das Prinzip der Methode besteht darin, gegen Tumorzellen gerichtete Antikörper radioaktiv zu markieren, die Radioantikörper dann dem zu untersuchenden Patienten zu verabreichen und von Aktivitätsansammlungen im szintigraphischen Bild auf das Vorhandensein und die Ausdehnung einer bösartigen Erkrankung Rückschlüsse zu ziehen. Die Komplexität der Biokinetik der zur Anwendung kommenden Radioantikörper ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung. In erster Linie sind es die Untersuchungsergebnisse bei tumortragenden Mäusen, die laufend Verbesserungen in der Anwendung der Methode beim Menschen erlauben. Diese Untersuchungsmethode ist heute für die chirurgische Vorgangsweise bestimmend; so können durch Einsatz dieser Methode beim Brustkrebs alle mit Tumorzellen befallenen Lymphknoten erkannt und entfernt werden. Bei genügender Erfahrung und größerem Wissen ist in Zukunft eine therapeutische Anwendung durchaus vorstellbar, wobei neben der Forschung mit Hilfe von Zellkulturen auch zusätzliche Untersuchungen in einem standardisierten Tierversuch erforderlich sind.

Die flexiblen Endoskopiegeräte haben heute viele innere Körperregionen einsehbar gemacht und durch eine lokale Interventionsmöglichkeit dem Patienten belastende Operationen erspart. Die endoskopische Abtragung von kleinen Schleimhautgeschwülsten im Darmbereich kann einerseits heilend, andererseits im Sinne präventivmedizinischer Diagnostik frühzeitig eingesetzt werden. Die Verwendung von Laser in der Augenchirurgie ist zur Routine geworden (z. B. Fixation der Netzhaut bei drohender Ablösung). Endoskope mit zusätzlicher Laser-Einrichtung erlauben nach Kadaverstudien bereits heute im Tierexperiment gewisse Eingriffe im Herzen und an seinen Gefäßen

ohne Eröffnung des Brustkorbes. Die physiologischen und morphologischen Langzeitauswirkungen sowie möglichen Schäden dieser Eingriffe können nur am lebenden Organismus beurteilt werden. Eine Anwendung beim Menschen ist nach dem derzeitigen Wissen noch zu gefährlich.

Im Rahmen der Wiederherstellungschirurgie ist oftmals die Notwendigkeit einer freien Muskeltransplantation gegeben. Unterschiedlichste Verhältnisse und Einflüsse, wie die Gefäßversorgung, der Anschluß und das Wiedereinwachsen der Nerven, die Muskelgrundspannung und die Zeit der Blutleere bestimmen sehr wesentlich den Erfolg. Diese Kenntnisse sind für die klinische Anwendung von großer Bedeutung und konnten nur in Langzeituntersuchungen am Versuchstier gewonnen werden. Einerseits sind genaue vergleichbare Bedingungen und konstante Beobachtungszeiträume, andererseits Kraftmessungen am präparierten Muskel mit exakt dosierter direkter Nervstimulation notwendig. Diese Untersuchungen sowie histologische und histochemische Analysen sind am Patienten nicht möglich, da sie eine Zerstörung des Operationserfolges bedeuten würden.

Nach intensiven Untersuchungen an Tieren wurde vor fast 30 Jahren der erste Herzschrittmacher einem Patienten mit Rhythmusstörungen eingesetzt, wobei die in der rechten Herzkammer implantierte Elektrode über ein langes Kabel mit dem auf einem Tisch stehenden Stimulationsgerät verbunden war. In weiterer Forschungstätigkeit wurden kleine, komplett implantierbare Geräte entwickelt, die nicht nur in einem starren Rhythmus die Herzkammern stimulieren, sondern bei gesunden Vorhöfen deren Eigenrhythmus berücksichtigen konnten. Dies hat den Vorteil, daß sich der Schrittmacher der erforderlichen Herzfrequenz anpassen kann. Bisher konnte Patienten, bei denen der Impulsgeber des Herzens (Sick Sinus Syndrom) erkrankt ist, nicht geholfen werden. Hier haben tierexperimentelle Forschungen eingesetzt, andere körpereigene Signale zur Steuerung des Schrittmachers aufzunehmen, um die Herzfrequenz dem notwendigen Bedarf des Körpers anzupassen. Neben Parametern, wie dem Säure-Basen-Haushalt, der Sauerstoffsättigung des Blutes, der Atemfrequenz und der körperlichen Aktivität des Patienten, hat sich der Herzchirurg A. LACZKOVICS der leistungsabhängigen Temperaturprofile des herznahen venösen Blutes als Steuerungsparameter bedient. Nach erfolgreichen Laufband-Untersuchungen an Hunden unterzog er sich in zwei Selbstversuchen dieser Versuchsanordnung. Heute werden die klinischen Untersuchungen an freiwilligen Patienten fortgesetzt.

Obwohl Selbstversuche in der Medizin nicht selten beschrieben sind – der Nobelpreisträger W. FORSSMANN bewies 1929 in einem Selbstversuch die diagnostische Bedeutung des Herzkatheters – kann diese Methode nicht immer als Alternative angeboten werden. Ist jedoch zur

Beantwortung einer Fragestellung der Gesamtorganismus erforderlich, so stellt der Mensch die einzige Alternative zum Tierversuch dar.

*Tierversuche zur Entwicklung von Therapiemöglichkeiten
bisher unbehandelbarer Leiden*

Für diese Tierversuche müßte die Geschichte der Chirurgie vorgestellt werden, wobei aus unserer heutigen Sicht nicht jeder Tierversuch im Rahmen dieser Forschung als sinnvoll oder erkenntnisgewinnend zu bewerten ist.

Der große Chirurg und Forscher T. BILLROTH soll 1881 die Möglichkeit chirurgischer Eingriffe am Herzen als Frivolität bezeichnet haben, ebenfalls 1881 schreibt der große Arzt und Forscher R. VIRCHOW in Bezug auf Herzklappenfehler „... und es ist nicht etwa bloß das Gebiet der Klappenkrankheiten, auf welche allein und mit einem nicht recht zu verstehenden Hohn wegen ihrer Unheilbarkeit die Antivivisektoren hinweisen...“. Am 9. September 1896 gelang L. REHN die erste erfolgreiche Naht einer Stichwunde des Herzens, 1925 führte H. SOUTTAR mit vollem Erfolg eine blinde Sprengung einer verengten Mitralklappe durch. Die Bedeutung dieses Eingriffes wurde beim damaligen Wissensstand nicht erkannt und erst 1946 nach besserem Verständnis der Hämodynamik und der pathologischen Langzeitauswirkungen wieder eingesetzt.

Die Entwicklung der Herzchirurgie ist derart eng mit der Forschung am Tier verbunden, daß viele diagnostische Methoden und chirurgische Eingriffe ohne Tierversuch nicht denkbar wären. Der entscheidende Schritt gelang vor ca. 35 Jahren, als es möglich wurde, das Herz eines Menschen vom Körper- und Lungenkreislauf abzukoppeln und Operationen an den Herzgefäßen und im Herzzinneren durchzuführen. Dieser Durchbruch wurde mit Hilfe zweier ungewöhnlicher Methoden, der Hypothermie und der Herz-Lungen-Maschine, erreicht.

Bereits 1904 entwickelte der englische Physiologe STARLING das „Herz-Lungen-Präparat“, bei dem das Herz des Versuchstieres, eines narkotisierten Hundes, das Blut durch ein künstliches Kreislaufsystem pumpt. Damit wurde erstmalig die Anpassungsfähigkeit der Herzleistung an die jeweiligen Erfordernisse erkannt. Später wurde mit dieser Methode der Wirkungsmechanismus von Digitalis erforscht. Diese Methode wird heute nicht mehr verwendet, da man für pharmakologische Untersuchungen das Herz-Lungen-Präparat an Ratten oder Meerschweinchen entwickelt hat. Diese Methoden bildeten die Grundlagen für die Entwicklung der viel komplizierteren, klinisch verwendbaren Herz-Lungen-Maschinen.

Die 1934 utopisch anmutende Idee von J. H. GIBBON, das gesamte Blut vom Herzen abzuleiten und die Funktionen des Herzens und der Lunge

durch eine Maschine zu ersetzen, führte zur Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine. Es existierten damals bereits ähnliche Apparate zur Perfusion isolierter Organe, die Untersuchungen des Stoffwechsels erlaubten. Beim Ableiten des gesamten zum Herzen fließenden Blutes mußte jedoch neben der Pumpfunktion des Herzens auch der Austausch von Sauerstoff und Kohlendioxyd zwischen dem Blut und der Atemluft übernommen werden, wobei die Erhaltung physiologischer Werte von großer Bedeutung für den Säure-Basen-Haushalt des Körpers ist. Die Beeinflussung der Blutgerinnung durch Heparin zur Vermeidung von Blutgerinnsel war bekannt, tiefere Kenntnisse jedoch über den Gerinnungsmechanismus und die Auswirkungen der Bluttraumatisation insbesondere bei den Versuchstieren lagen nicht vor. So konnte die Herz-Lungen-Maschine trotz prinzipiell erfolgreicher Tierexperimente erst nach Jahren in den klinischen Einsatz gelangen, da man bei Hunden postoperativ starke Blutgerinnungsstörungen und gehäuft akutes Lungenversagen beobachtet hat. Anfang 1953 wurde die Herz-Lungen-Maschine erstmals erfolgreich am Menschen bei der Operation eines Vorhofseptumdefektes eingesetzt.

Hypothermie bedeutet eine Absenkung der Körpertemperatur, die bei verschiedenen Tierarten, z. B. bei der Fledermaus, zu einer physiologischen Verlangsamung des Stoffwechsels während des Winterschlafes führt. Tierversuche ergaben, daß auch bei anderen Säugetieren eine kontrollierte Abkühlung der Körpertemperatur auf 28–10°C mit dem Leben vereinbar ist und eine Stoffwechselreduktion mit Abnahme des Sauerstoffverbrauches auftritt. BIGELOW konnte 1950 über erfolgreiche tierexperimentelle Untersuchungen berichten, bei denen ein Kreislaufstillstand von 6–8 Minuten infolge der Absenkung der Körpertemperatur auf 28°C auch vom besonders empfindlichen Gehirn toleriert wurde. Aufbauend auf diese Erkenntnisse konnte erstmals 1952 gewagt werden, unter Hypothermie und Kreislaufstillstand einen angeborenen Herzfehler eines Menschen erfolgreich zu korrigieren. Heute werden beide Methoden auch kombiniert angewandt, wobei das Blut in der Herz-Lungen-Maschine über einen Wärmeaustauscher abgekühlt und gegen Ende der Operation wieder erwärmt wird. In weiterer Folge führten umfangreiche Grundlagenforschungen über den Herzmetabolismus in Zellkulturen und an isolierten Organen zur Entwicklung von Substanzen und Lösungen (kardioplegische Lösungen, Calciumantagonisten usw.), die im Tierversuch eine deutliche Protektion des Herzens während der blutleeren Phase zeigten und heute beim Menschen angewendet werden.

Diese knappe Schilderung soll die Notwendigkeit von Tierversuchen besonders verdeutlichen, da es nicht vertretbar ist, ohne entsprechende Kenntnisse bei einem „abgekühlten“ Menschen absichtlich einen Herzstillstand herbeizuführen oder Herz und Lunge vom Kreislauf abzukop-

peln und das Blut über eine Maschine umzuleiten. Eine Alternative ist hier nicht gegeben.

Tierversuche zum Ersatz nicht heilbarer oder fehlender Organfunktionen

Es ist seit über 200 Jahren bekannt, daß durch elektrischen Strom Aktionspotentiale im Nerven hervorgerufen bzw. fortgeleitet und am Muskel Kontraktionen ausgelöst werden. Im Zuge der technischen Entwicklung ist es möglich geworden, ähnlich dem Herzschrittmacher, auch Nerven direkt funktionell zu stimulieren. Eine Form der Anwendung ist über entsprechende Sensoren, z. B. akustische und visuelle Impulse, elektrisch umzusetzen und auf den Gehörnerven bzw. die Sehrinde des Gehirnes zu übertragen. Experimentelle Tierversuche haben inzwischen zu ersten erfolversprechenden Implantationen am Menschen geführt. Eine weitere Form der Anwendung ist die Mobilisierung von querschnittsgelähmten Patienten durch die in Wien entwickelte Karussellstimulation. Dabei werden mehrere Elektroden an Muskelnerven befestigt und über implantierbare Mikroprozessoren gesteuert. Mit dieser Methode konnte bereits bei 5 Patienten mit Atemlähmung durch die Stimulation des Zwerchfellnerven eine funktionsfähige Atmung erzielt werden, wodurch eine künstliche Dauerbeatmung auf einer Intensivstation zum Überleben nicht mehr notwendig war. Eine wesentlich komplexere Problematik weisen der Bewegungsablauf und somit das Wiedererlangen der Bewegungsfähigkeit gelähmter Extremitäten auf. Auch hier konnten bereits erste Erfahrungen an 4 querschnittsgelähmten Patienten gesammelt werden. Im Zuge der bisherigen tierexperimentellen und klinischen Ergebnisse sind weitere Forschungen sowohl im Labor als auch im Tierversuch erforderlich, wie z. B. Vermeidung von Nervenschädigungen, sichere Platzierung der Elektroden gegenüber mechanischen und biologischen Einflüssen, Erarbeitung von Regelkreisen zur besseren Ansteuerung des Muskels, Abstimmung der Stimulation mehrerer Muskelgruppen für kontrollierte Bewegungsabläufe usw.

Im chirurgischen Bereich ist der künstliche Ersatz von Knochen, Sehnen, Augenlinsen, Herzklappen, Gefäßen usw. bereits zur klinischen Routine geworden. Trotzdem sind weitere Verbesserungen notwendig. So treten beim langstreckigen Gefäßersatz besonders im Beinbereich oftmals Verschlüsse auf, da der geringe Blutfluß und Knickungen in Gelenksbereichen trotz Gerinnungshemmung zur Bildung von Blutgerinnseln führen können. Neueste Laboruntersuchungen an Blutzellen und gefäßwandauskleidenden Zellen (Endothelzellen) haben zu Kenntnissen über deren Funktion geführt, die auch eine Züchtung körpereigener Endothelzellen an Kunststoffgefäßen ermöglichen. Die Fähigkeit der Endothelzellen, u. a. eine Anlagerung von Blutplättchen zu verhindern, könnte zukünftig eine deutliche Verbesserung darstellen. Bei

anderen Organen wie z.B. Gehörgang, Sehorgan, Muskel, Leber, Bauchspeicheldrüse und Herz sind noch weitere Forschungsarbeiten erforderlich, obwohl bereits vereinzelt klinische Erfahrungen vorliegen. Besonderes Aufsehen erlangte das Kunstherz, das sich heute bereits bei kurzzeitiger Anwendung bewährt hat. Ähnlich der künstlichen Niere als Überbrückungshilfe bis zur Transplantation wurde das künstliche Herz bis jetzt weltweit bei 45 unrettbaren Patienten implantiert, 22 von 36 in weiterer Folge transplantierten Patienten überlebten.

Der Ersatz von Niere, Herz, Lunge, Leber und Bauchspeicheldrüse durch die Transplantation eines Fremdorganes wird an Spezialkliniken durchgeführt, wobei die Verpflanzung von derzeit weltweit über 150 000 Nieren und über 1000 Herzen bereits Routinecharakter hat. Im Rahmen der Transplantationschirurgie werden nicht nur chirurgisch-technische Fragestellungen der Organeinpflanzung, sondern auch der gesamte Komplex der physiologischen Stoffwechselfvorgänge, der Organkonservierung und der immunologischen Verträglichkeiten intensiv behandelt. Zur Lösung der verschiedenen Fragen werden alle derzeit bekannten Methoden an Zellkulturen und am isolierten Organ eingesetzt; trotzdem sind Aussagen über die physiologischen Organfunktionen und Langzeitauswirkungen, eingebunden in die Regelsysteme des Körpers, nur an einem intakten Gesamtorganismus möglich. Die von der Wissenschaft entwickelten Methoden der Zellkultur und der Perfusion isolierter Organe stellen daher in diesem Zusammenhang keine Alternative im Sinne von Ersatzmethoden dar, sondern sind ein wichtiger Teil der gesamten Forschung. Eine echte Alternative zum Versuchstier ist daher bei gewissen Fragestellungen der Mensch.

Tierversuche zur Aufklärung pathophysiologischer Vorgänge

Viele pathophysiologischen Abläufe werden durch aufmerksame klinische Beobachtungen an Patienten registriert, wobei jedoch oft eine Erklärung und eine kausale Therapie nicht möglich sind. Für diese Fragestellungen wird an Tiermodellen, bei denen die Erkrankung natürlicherweise auftritt oder die entsprechenden Veränderungen kontrolliert induziert werden, geforscht. Oftmals wird die Kritik geäußert, daß ein Tiermodell auf den Menschen nicht übertragbar ist. Nur bei oberflächlicher Betrachtungsweise kann diese Ansicht für manche Tiermodelle, sofern das Ergebnis unmittelbar auf den Menschen übertragen wird, logisch erscheinen. Gerade die Kenntnisse über die unterschiedlichen physiologischen Verhältnisse zwischen den Tierarten und dem Menschen ermöglichen auch eine Aussage über pathophysiologische Vorgänge, deren Interpretation und Vergleichbarkeit.

Enorme Blutdruckerhöhungen während der Schwangerschaft führen zu einer akuten Gefährdung von Mutter und Kind. Moderne Medikamente gegen den Bluthochdruck werden in der Behandlung von Hochdruckpatienten eingesetzt, ihre Auswirkungen auf die Durchblutung von

Uterus und Plazenta sind jedoch nicht klar abgegrenzt. Untersuchungen an Mutter und Kind sind aus einsichtigen Gründen weder durchführbar noch ethisch vertretbar. Obwohl sich die Plazenta bei einem Wiederkäuer in Aufbau und Form (*Placenta syndesmochorialis multiplex*) sehr wesentlich von einer humanen Plazenta unterscheidet, die Gebärmutter mit sogenannten Uterushörnern ausgestattet ist und die Trächtigkeit nur rund 5 Monate beträgt, hat das trächtige Schaf sehr wesentlich zu unseren heutigen Kenntnissen z. B. auf dem Gebiet der Lungenreifung von Kindern (*Infant respiratory distress syndrome*) beigetragen. Auf Grund der Kenntnisse der tierartlichen Besonderheiten ist es möglich, beim trächtigen Schaf eine Hypertonie zu induzieren und den Einfluß der Antihypertensiva auf das Muttertier und das Lamm zu untersuchen. Der unterschiedliche diaplazentare Übergang des Medikamentes kann heute durch Perfusionsstudien an der isolierten, menschlichen Plazenta untersucht werden. Diese Perfusionsstudien stellen eine versuchstiereinsparende Ergänzung, aber keine echte Alternative zu diesem Problembereich dar.

Bis vor wenigen Jahren wurde nach traumatischen Schädigungen die Milz bedenkenlos entfernt, bis schließlich eine hohe Infektionsrate dieser Patienten registriert wurde. Neben vermehrter Thromboseneigung kam es besonders bei Kindern zum Auftreten von Sepsis. Für die herabgesetzte Abwehrkraft des Körpers waren u. a. die erkannten Veränderungen der weißen Blutkörperchen und Immunglobuline nach Milzentfernung verantwortlich. Heute ist bekannt, daß die Milz wichtige Funktionen wie die Reifung von Blutzellen, Bildung von Lymphozyten, Filterung des Blutes von partikulären Elementen und Antigenen, Produktion von Antikörpern usw. erfüllt. Obwohl zur Erhaltung der Milz sorgfältige Operationsmethoden und Klebetechniken (Fibrinkleber) eingesetzt werden, ist eine Entfernung bei starker Zerstörung heute immer noch unumgänglich. In diesen Fällen hatten bisher verschiedene Methoden der Autotransplantation von noch funktionsfähigem Milzgewebe beim Menschen nicht den gewünschten Erfolg. Die Hoffnung dieser Patientengruppe mit hohem Infektionsrisiko und ständiger Einnahme von Antibiotika stellt derzeit die systematische Forschung an Mensch und Tier dar.

Literatur

- | | |
|--|---|
| Bigelow, W.G., J.C. Callaghan, J.A.
Hopps: Amer. Surg. 132 (1950) 531 | Lesky, E.: Die Wiener medizinische Schule
im 19. Jahrhundert. Böhlau, 1978 |
| Forssman, W.: Klin. Wschr. 2 (1929) 2085 | Rehn, L.: Arch. klin. Chir. 55 (1897) 315 |
| Fraenkel, A.: Über die Bedeutung des
Thierexperimentes für die Chirurgie.
Selbstverlag des Vereines zur Verbrei-
tung naturwissenschaftlicher Kenntnisse,
1894 | Souttar, H. S.: Brit. med. J. 2 (1925) 603 |
| Gibbon, J. H.: Minn. Med. 37 (1954) 171 | Virchow, R.: Über den Werth des patholo-
gischen Experiments. Hirschwald, Berlin
1899 |
| Laczkovics, A.: Pace 7 (1984) 822 | Wolner, E.: Wien. klin. Wschr. 94 (1982)
140 |

Voraussetzungen für den Tierversuch

Hier ein klares Ja zum Tierversuch, weil er längst nicht mehr mit dem eingefangenen Straßenköter oder an einem gequälten Affen erfolgt. Nichts hat zur richtigen Erhaltung und Ernährung unserer Haus- und Nutztiere mehr beigetragen als die moderne Versuchstierkunde. Eine Tierhaltung unter einwandfreien Bedingungen ist für den tierexperimentellen Forscher eine unabdingbare Voraussetzung, ähnlich wie für den Chirurgen die Sterilität im Operationssaal.

Versuche an Affen wurden größtenteils in speziell dafür eingerichtete „Zentren“ verlegt. Versuche an Hunden und Katzen nahmen ab, weil neue Methoden die Verwendung kleiner Laboratoriumstiere, also speziell gezüchteter Rassen von Ratten und Mäusen, erlauben. Von diesen Tieren wird der größte Teil getötet, um Gewebe für *In-vitro*-Untersuchungen zu gewinnen. Nicht die Gesamtzahl der verwendeten Tiere, sondern erst die Aufgliederung nach Tierarten und in Relation zu den unter anderen Umständen und für andere Zwecke getöteten Tieren ergibt ein realistisches Bild. Daraus wird ersichtlich, wie sehr die Entwicklung von „Alternativen“ im Vormarsch ist.

Sind Experimente am Tier noch nötig?

Der moderne Tierversuch

P. SKRABANEK

Ohne Experimente an lebenden Tieren und tierischem Material wäre ein Fortschritt in Naturwissenschaft und Medizin unvorstellbar. Von 71 Nobelpreisen in Physiologie und Medizin wurden 63 an Wissenschaftler vergeben, deren Entdeckungen auf Erkenntnissen aus Tierversuchen beruhen (ULLRICH u. CREUTZFELDT 1985).

Die rhetorische Frage des Titels dieses Beitrages kann nur dann mit „nein“ beantwortet werden, wenn die davon nicht zu trennende Frage „Ist Fortschritt in den Naturwissenschaften noch notwendig?“ ebenfalls mit „nein“ beantwortet wird. Dies ist der Kern des Problems. Wer sich dem Fortschritt in Medizin und Naturwissenschaft entgegenstellt, ist in der glücklichen Lage, an keiner schmerzhaften, unheilbaren Krankheit zu leiden oder kein todkrankes Kind pflegen zu müssen.

Die Naturwissenschaften, zu denen die biologischen Wissenschaften gehören, dienen nicht nur dem einzigen Zweck, menschliches Leiden zu vermindern; die Suche nach Erkenntnis ist eine grundlegende menschliche Eigenschaft, untrennbar mit dem Menschsein verbunden, ebenso wie Sprache, Kunst oder Humor. Der Naturwissenschaft wird manchmal vorgeworfen, unmoralisch zu sein. HENRI POINCARÉ, den BERTRAND RUSSELL den größten Wissenschaftler seiner Generation nannte, schrieb, daß Naturwissenschaft und Ethik nie miteinander in Konflikt kommen können, da die Domäne der Wissenschaft (Suche nach Wissen) und die Domäne der Ethik (Suche nach Verhaltensnormen) einander nur berühren, aber nicht überlappen. Mit anderen Worten, Naturwissenschaft an sich kann nicht unmoralisch sein, obwohl sich manche Wissenschaftler bei der Suche nach Wissen unmoralischer Mittel bedienen. Andererseits kann Ethik nicht wissenschaftlich sein, obwohl manche Moralisten den Anspruch auf Absolutheit stellen. Die Wissenschaft bestimmt, welches Ziel verfolgt werden soll, während die Ethik uns sagt, mit welchen Mitteln wir es verfolgen dürfen (POINCARÉ 1904).

Ethische Regeln sind nur sinnvoll, wenn die Mehrzahl der Bevölkerung sie als vernünftig akzeptiert und übereinkommt, sie zu befolgen. Es ist unsinnig, über die „Rechte der Tiere“ in einer Gesellschaft zu sprechen, welche Tiere für Nahrung, Kleidung und Sport benützt. Was bedeutet überhaupt „Tier“? Der Mensch ist ein Tier. Eine Fliege ist ein Tier. Welche Rechte soll man Schmeißfliegen zuerkennen? Oder sollen nur „Streicheltiere“ bestimmte Rechte haben? Sollen Wühlmäuse das Recht haben, nicht vom Fuchs gefressen zu werden, oder Mäuse das Recht, nicht langsam von der Katze getötet zu werden? Wir leben in einer Ära der „Rechte“ zu einer Zeit, in der einem Großteil der Menschheit die Grundlagen für ein annehmbares Leben verweigert werden. Vor langer Zeit schon erkannte JEREMY BENTHAM die Hohlheit der Sprache über Rechte. Er sagte, es sei blanker Unsinn, über Rechte zu sprechen, und über natürliche Rechte zu sprechen sei Unsinn zum Quadrat.

Das zunehmende öffentliche Interesse an der Bewegung der Tierversuchsgegner, zusammen mit der Entstehung eines neuen Zweiges der Ethik, der sich mit den „Rechten der Tiere“ beschäftigt, beruht auf einer Reihe von Faktoren. Einige davon entspringen einer echten Furcht und Betroffenheit über manche Richtungen, welche die Forschung nimmt, während andere das Gepräge einer obskuren Wissenschaftsfeindlichkeit tragen, wie sie sich seit dem Beginn der menschlichen Geschichte dem Fortschritt entgegenstellt. Diese beiden Hauptrichtungen, die sich in der „anti-vivisektionistischen“ Propaganda vermischen, müssen zuerst voneinander getrennt werden.

Es gibt gelegentlich Experimente an Tieren, die vielleicht nicht notwendig waren und die man daher auch nicht vertreten kann. Für die Allge-

meinheit ist die Begründung eines Tierversuchs jedoch oft nur schwer zu erläutern. So wird berichtet, daß im Jahr 1883 der berühmte Neurophysiologe BROWN-SÉQUARD von einer Dame, die einer Demonstration eines seiner Experimente mit einem Affen am Collège de France zusah, mit einem Regenschirm auf die Hand geschlagen wurde. Die Dame wußte nicht, daß BROWN-SÉQUARDS Experimente für das Wissen über die Funktion des Nervensystems und des Rückenmarkes zu wesentlichen Erkenntnissen führten, deren klinischer Wert uns heute zugute kommt. Noch mehr Forschung wird erforderlich sein, bevor manchem gelähmten Patienten Hoffnung auf Heilung gegeben werden kann (ANONYMUS 1883).

Nicht alle Tierversuche dienen der Wissenschaft unmittelbar, so etwa Sicherheitsuntersuchungen für Substanzen, die von Menschen benutzt oder konsumiert werden. Wenn solche Tests für die Prüfung von Körperpflegemitteln, Waschmitteln, Lippenstiften usw. vorgeschrieben wurden, dann kann man nicht auf Aufforderung von Leuten, welche die Anwendung solcher Produkte ablehnen, für die Abschaffung ihrer Sicherheitsuntersuchungen eintreten. Die Gesellschaft muß über die Notwendigkeit und Art dieser Tests informiert werden, um entscheiden zu können, ob sie an besseren Körperpflegemitteln interessiert ist oder nicht.

Der schärfste Kontrahent von Tierversuchen, die mit unzulänglicher Methodik durchgeführt wurden, die nur sinnlose Wiederholungen darstellen oder unzulängliche Beweise liefern, ist – man staune – der Kollege, welcher selbst Tierversuche macht. Er besitzt das volle Recht, solche Ergebnisse in einer eigenen Publikation zu kritisieren, wovon ständig Gebrauch gemacht wird. Ist der Kollege Herausgeber einer Zeitschrift, dann wird er ein solches Manuskript ablehnen, und sein Verfasser wird sich hüten, nochmals so etwas anzubieten. Sitzt der Kollege in einem Kuratorium, das Forschungsprojekte genehmigt, dann fällt schon das Projekt durch. Daher sind Publikationen, die nur einer Karriere mit langer Publikationsliste dienen, seltener geworden. Man muß aber bedenken, daß Versuche eben „Versuche“ sind, um Unbekanntes zu ermitteln. Nachher weiß man manches besser. Nicht in jedem ausgeworfenen Netz ist ein Fisch, nicht jeder neue Autotyp ist ein Verkaufserfolg. Aber objektive Beurteilung und Kontrolle von durchgeführten Tierversuchen kann vieles verhindern. In England zum Beispiel ist das Innenministerium verantwortlich, das Einhalten der Gesetze über Tierversuche zu überprüfen. Seine Kontrolleure besuchen jede Einheit, in der Tierversuche durchgeführt werden dürfen, ohne Vorankündigung durchschnittlich 13mal im Jahr. Verglichen damit werden Fabriken, in denen ein beträchtliches Gesundheitsrisiko für Arbeitnehmer besteht, nur durchschnittlich einmal pro Jahr kontrolliert (PATON 1984).

Die Erforschung von Verhaltensweisen von Tieren oder Menschen ist ein kompliziertes Unterfangen, bietet aber die potentielle Chance, Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten von Geisteskrankheiten besser zu verstehen, obwohl mir persönlich die Verwendung von Tiermodellen für menschliche Geisteskrankheiten etwas absurd erscheint (SKRABANEK 1984). Es stimmt bedenklich, wenn ein Teil dieser Forschung direkt oder indirekt von militärischer Seite mit einem offensichtlichen Hintergedanken unterstützt wird: Die Ergebnisse könnten brauchbar sein, um das Denken gesunder, aber als „feindlich“ klassifizierter Menschen zu beeinflussen. Die Öffentlichkeit und verantwortungsbewußte Wissenschaftler sind zu Recht über diese Art von Forschung betroffen; ihre Natur und ihr Wert sollten in einer öffentlichen Debatte genau geprüft werden.

Ein weiterer Streitpunkt betrifft Experimente, die dem Tier Leiden oder Schmerz zufügen. Die sachgemäße Anwendung der Narkose beantwortet viele, aber nicht alle Einwände. Dennoch vergessen die Tierversuchsgegner, daß viele Krankheiten, deren Ursache und Therapie die Wissenschaftler im Tierversuch zu entdecken versuchen, auch Schmerz und Leiden in menschlichen Opfern und ihren Familien bedingen. Jegliches Leiden zu vermeiden, ist unmöglich. Das menschliche Schicksal ist ein tragisches und wird es bleiben, sofern die Menschheit dieser Tragik nicht ein Ende bereitet, indem sie sich selbst vernichtet.

Jeden vernünftigen Einwand gegen unnötige Tierversuche und ungeRechtfertigtes Leiden von Tieren möchte ich selbstverständlich gelten lassen. Ich komme aber jetzt zur zweiten Hauptströmung in der antivivisektionistischen Bewegung – dem Widerstand gegen Naturwissenschaft, dem Widerstand gegen die Vermehrung des Wissens.

Seit Adam aus dem Paradies vertrieben wurde, wissen wir, daß wir den Apfel mit dem „Wurm des Wissens“ nicht ausspucken können, um zu einem Zustand der seligen Unwissenheit zurückzukehren. Seit Prometheus den Göttern das Feuer stahl, wissen wir, daß wir die Geschenke der Pandora nicht in ihre Büchse zurücklegen können. ROUSSEAU'S Ruf „Zurück zur Natur“, von heutigen Utopisten heiß geliebt, spricht nur diejenigen an, die ein Wunschdenken der rauhen Wirklichkeit des menschlichen Schicksals vorziehen. Apostel der Wissenschaftsfeindlichkeit, wie THEODORE ROSZAK, fordern, daß sich „die Wissenschaft auf eine Sensibilität stützt, die auf das Okkulte, Mystische und die romantische Bewegung zurückgreift“ (WADE 1972).

Die Natur ist voll von Geheimnissen und wird es bleiben. Für Wissenschaftler gibt es nur einen Weg: in der Dunkelheit vorwärtszutasten, ohne sich umzuwenden. Für Wissenschaftsgegner wäre das ein Alptraum; sie, die einen Horror vor dem Nichtwissen haben, verleugnen ihre Unwissenheit, indem sie die Leere mit Wunschvorstellungen fül-

len. Wie ERASMUS feststellte, ist „der Geist des Menschen so beschaffen, daß er weit anfälliger für das Falsche ist als für das Wahre. . . . Die Narren haben das bessere Los, zum einen Teil, weil ihr Glück sie so wenig kostet, nämlich meist nur ein Körnchen an Überredung, zum anderen weil sie ihre Freude daran mit den meisten anderen Menschen teilen.“ (ERASMUS 1512).

Akupunkteure brauchen keine Tierversuche. Sie wissen alles. Sie verstehen die Ursachen und Therapien aller Krankheiten. Ebenso diejenigen, die andere Methoden der „alternativen Medizin“ praktizieren. Aber die Alternativmedizin ist keine Alternative. ROSZAK macht sich über das objektive Wissen der Naturwissenschaften lustig: Er und seinesgleichen wollen, daß wir zu Alchemie, Astrologie und irrationalen Subjektivismus zurückkehren. Das ist eine Vogel-Strauß-Politik angesichts des menschlichen Leidens. Im 18. Jahrhundert schrieb der englische Arzt THOMAS BEDDOES unter der Überschrift „Experimente in der Medizin“ in sein Notizbuch: „Diejenigen, die sie in Verruf bringen, erkennen vermutlich nicht, daß sie damit den heute Unheilbaren jede Hoffnung zunichte machen.“

Es wird oft behauptet, daß Tierexperimente in der medizinischen Ausbildung dazu führen, die zukünftigen Ärzte gefühllos zu machen. Der viel effektivere Weg dazu besteht aber darin, daß sie ihren ersten „Patienten“ im Anatomieunterricht als formalinfixierte Leiche sehen. Ist aber nicht eine gewisse Abhärtung notwendig, oder soll ein Arzt in Ohnmacht fallen, wenn er seinen Patienten bluten sieht?

Mitgefühl für Tiere ist nicht unbedingt mit Mitleid für Menschen gekoppelt. Wäre das Tierschutzgesetz, das HERMANN GÖRING einführte, auch auf die Millionen menschlicher Opfer des Naziregimes angewendet worden, wäre ihr Schicksal vermutlich ein anderes gewesen (SEIDELMAN 1986). Manche moderne Tierversuchsgegner würden immer noch Experimente an lebenden Menschen denen an toten Tieren vorziehen. Das erinnert mich an einen französischen Chirurgen, der vor Jahren in China westliche Medizin lehrte und nach Leichen für die anatomische Sektion fragte. Seine chinesischen Vorgesetzten waren schockiert über dieses Verlangen, versicherten dem Chirurgen jedoch, er könne so viele lebende Kriminelle haben, wie er wolle (RUSSELL 1950).

Im vergangenen Jahr gestattete die Stadtverwaltung von London der Britischen Union für die Abschaffung der Vivisektion und der Nationalen Gesellschaft für Antivivisektion, in einem öffentlichen Park eine Statue für einen Hund zu errichten, der im Jahre 1903 (entsprechend der Inschrift) „Vivisektion erlitt . . . bis der Tod ihn erlöste“ (ANONYMUS 1986). Die Inschrift erwähnt nicht, daß der unbekanntes Hund von so bedeutenden Forschern wie E. H. STARLING, W. M. BAYLISS und HENRY DALE (jedesmal unter Narkose) operiert wurde, und daß diese Experi-

mente zur Entdeckung des ersten Hormons und zur Geburt der modernen Endokrinologie führten.

Die stärksten Argumente extremistischer Tierversuchsgegner, die alle Tierversuche ohne Ausnahme abschaffen wollen, ist in den Büchern von HANS RUESCH zu finden (RUESCH 1983). Es ist ein „j'accuse“-Typ von Buch, das keine Mittel scheut, solange sie nur dem Zweck dienen. Es ist ein Buch, das leicht Anhänger findet, selbst unter Ärzten. (Das sollte eigentlich nicht verwundern, da die Ärzte während ihrer Ausbildung eine dogmatische Erziehung erhalten, die von kritischem Denken abhält.) Manches, was RUESCH sagt, ist wahr, aber es sind die Halbwahrheiten, die er am effektivsten nutzt. RUESCH beschuldigt die Wissenschaftler „der Gier, der Grausamkeit, des Ehrgeizes, der Inkompetenz, der Eitelkeit, der Gefühllosigkeit, der Dummheit, des Sadismus und der Geisteskrankheit“. Diese Eigenschaften mögen vorkommen, aber welche Gruppe von Menschen ist immun gegen diese Anschuldigungen, inklusive der Schriftsteller, zu denen sich RUESCH zählt? RUESCH findet es lächerlich, daß Studien über „das Liebesleben der Fliegen“ oder „den Werberuf der Mücken“ finanziell gefördert werden. Denkt er nicht daran, daß Fliegen die Pest und Mücken die Malaria übertragen? Ein besseres Verständnis ihrer Fortpflanzung kann Millionen von Leben retten. Manche von RUESCHS Anschuldigungen sind böseartig: „Insulinbehandlung hat mehr Schaden als Nutzen gebracht, sie hat mehr Menschen getötet als gerettet.“ Er *muß* das sagen, denn da Insulin im Tierexperiment entdeckt wurde, muß diese Entdeckung ein Pyrrhussieg für die Wissenschaftler sein. RUESCHS Alternativen sind sehr seltsam: „Die medizinische Wissenschaft heute weiß nichts mit Sicherheit, was nicht Hippokrates schon wußte.“ Er sagt nicht, daß die hippokratischen Säfte (Blut, Phlegma, gelbe Galle, schwarze Galle) heute nur mehr belächelt werden. Es überrascht darum nicht, daß RUESCH Homöopathie, Osteopathie und Akupunktur schätzt und empfiehlt: Sie „erheben die medizinische Kunst nach und nach wieder auf die Ebene des Hippokrates“.

Glücklicherweise haben nur wenige Tierschutzgruppen solche extremen Ansichten, und viele von ihnen spielen eine wichtige Rolle, die richtige Mitte zwischen Tierschutz und menschlicher Notwendigkeit zu finden. In Großbritannien ist das „Gesetz über Grausamkeit an Tieren“ von 1876 bereits überholt, und ein neues „Gesetz über wissenschaftliche Tierexperimente“ inzwischen in Kraft getreten. Die Britische Vereinigung der Tierärzte, das Komitee für die Reform von Tierversuchen und der Fonds für den Ersatz von Tieren in medizinischen Experimenten haben die Gesetzesvorlage begrüßt. Alle diese Organisationen stellen fest, daß wir einen effektiven Kompromiß zwischen dem Wohlergehen der Tiere, dem gerechtfertigten Verlangen der Gesellschaft nach Verantwortlichkeit und den ebenfalls gerechtfertigten Notwendigkeiten

von Medizin, Naturwissenschaft und Industrie brauchen. In jeder vernünftigen Gesellschaft müßte es möglich sein, einen solchen Kompromiß zu finden!

Literatur

- Anonymus: J. Amer. med. Assoc. 1 (1983) 28
- Anonymus: A new antivivisectionist libelous statue at Battersea. Brit. med. J. 292 (1986) 683
- Erasmus von Rotterdam (1512): In Praise of Folly. Translated by B. Radice. Penguin Books, Harmondsworth 1971
- Paton, W.: Man and Mouse. Oxford University Press, Oxford 1984
- Poincaré, H.: La Valeur de la Science. Flammarion, Paris 1904
- Ruesch, H.: Slaughter of the Innocent. Civitas Publications, New York 1983
- Russell, B.: An outline of intellectual rubbish. In: Unpopular Essays. Allen & Unwin, London 1950
- Seidelman, W.E.: Animal experiments in Nazi Germany. Lancet 1986/I, 1214
- Stock, J. E.: Memoirs of the Life of Thomas Beddoes. John Murray, London 1811
- Skrabanek, P.: Biochemistry of schizophrenia: a pseudo-scientific model. Integrative Psychiatry (New York) 2 (1984) 224
- Ullrich, K.J., O.D. Creutzfeldt: Gesundheit und Tierschutz. Econ, Düsseldorf 1985
- Wade, N.: Theodore Roszak: Visionary critic of science. Science 178 (1972) 960

Die Frage der Verantwortung

Ethische Aspekte, gesetzliche Voraussetzungen

N. ZACHERL

Ethik und Vorschriften des positiven Rechts regeln Lebenssachverhalte, an denen Menschen in Form eines Tuns oder eines Unterlassens beteiligt sind. Dieses Tun oder Unterlassen wird bewertet und als Folge dessen werden – zumindest im Bereich des positiven Rechts – Sanktionen daran geknüpft (Rechtsgestaltung, Rechtserwerb oder -verlust oder Strafe im weitesten Sinn).

Der hier interessierende Lebenssachverhalt ist der Tierversuch. Wenn es auch merkwürdig klingen mag, zumindest im positiven Recht ist es gar nicht so klar, was ein Tierversuch ist. Beispielsweise geht das österreichische Tierversuchsgesetz 1974 der Beantwortung dieser Frage aus dem Weg, indem es nur bestimmte, nämlich mit Schmerzen oder Leiden für das Tier verbundene, auf bestimmte Zwecke ausgerichtete Tierversuche regelt. Darüber hinaus scheint die Gesetzgebung aber noch andere Tierversuche zu kennen; sonst wäre es sinnlos, wenn der Entwurf für ein neues Wiener Landestierschutzgesetz vom Juni 1986 in § 9 Tierversuche verbietet, „soweit sie nicht nach anderen Rechtsvorschriften ausdrücklich zugelassen sind“, wobei die Erläuterungen dazu auf das bereits erwähnte Tierversuchsgesetz 1974 hinweisen. – Auf die Probleme und die gegebenenfalls unterschiedliche Bewertung des Umgangs mit Tieren, die sich aus einer Trennung der Regelungen über Tierversuche

und der über den Tierschutz im allgemeinen ergeben, noch verstärkt wie z. B. in Österreich durch die Tatsache, daß verfassungsmäßig verschiedene Rechtssetzungsorgane zuständig sind (Bund bzw. Länder), soll nur hingewiesen, aber nicht weiter eingegangen werden.

Was ist nun ein Tierversuch, der hier ethisch oder rechtlich beurteilt werden soll? Grundsätzlich ist der Tierversuch eine von mehreren Arten, in denen der Mensch mit einem Tier umgeht oder verfährt: Der Mensch benützt das Tier – zum Teil nach entsprechender Abrichtung – zur Ausführung bestimmter Arbeiten (z. B. als Zugpferd, Jagdhund, Polizeihund), zur Sportausübung, zur Befriedigung eigener physiologischer Bedürfnisse (Gewinnung von Nahrungsmitteln, von Bekleidung, von Medikamenten wie z. B. von Seren oder bestimmten Organen, die zu Medikamenten verarbeitet werden), zur Befriedigung eigener emotionaler Bedürfnisse wie Fürsorge, Vermeidung der eigenen Einsamkeit (Pets) und so fort. Auch die Bekämpfung jener Tiere, die der Mensch für sich oder für seine Umwelt als feindlich empfindet (Raubtiere, Schädlinge), gehört hierher, um nur einige wesentliche Formen des Umgangs mit Tieren zu nennen.

Das Spezifikum des Tierversuchs als einer bestimmten Art des Umgangs mit Tieren dürfte nun sein, daß der Mensch ein Tier zur Vermehrung seines Wissens über das Leben, oder konkreter zur Beantwortung einer Frage verwendet, die nicht im Interesse des Versuchstieres selbst liegt und die höchstens wahrscheinlich, aber keineswegs sicher ist; ein Tier wird in einer für es unangenehmen Weise verwendet, ohne daß der beabsichtigte Erfolg völlig sichergestellt ist und ihm nützt. Schon KANT sprach in der „Metaphysik der Sitten“, § 17, von den „martervollen physischen Versuchen im Namen der Spekulation“.

Die Ethik als eine philosophische Disziplin stützt ihre Erkenntnisse auf die Vernunft; sie will ein der Vernunft entsprechendes Handeln erreichen. Dabei erhebt Ethik traditionell den Anspruch, an der Vernunft orientierte, nachvollziehbare Gründe für richtige Entscheidungen und Handlungen zu geben und damit den Versuch zu rechtfertigen, das zu verallgemeinern, was man für richtig erkannt hat. Sie bringt nämlich die Verbindlichkeit optimaler Verwirklichung richtigen Menschseins zum Ausdruck; sie betrifft nicht nur die Frage nach dem guten Willen, sondern auch die nach dem rechten Weg, nach dem richtigen Handeln.

Kaum jemand bestreitet heute eine Verantwortlichkeit des Menschen für seine Umwelt und damit auch für die Tiere. Auf welchen Vernunft- (und nicht religiösen)-gründen aber basiert diese menschliche Verantwortung, wobei es hier nur um die Verantwortung für das einzelne Tier, nicht aber um die Verantwortung zum Artenschutz geht?

Der anthropozentrische Ansatz zur Beantwortung dieser Frage geht von einem Dualismus aus, der nur den Menschen als Subjekt anerkennt

und das Tier als Objekt betrachtet, das demzufolge selbst keine eigenen (primären) Rechte hat. Tierschutz ist dann nur geboten, soweit er dem Menschen dient; das Tier ist ausschließlich Mittel für Zwecke des Menschen. So begründet KANT (Metaphysik der Sitten, § 17) etwa die Pflicht zur Enthaltung von gewaltsamer und grausamer Behandlung der Tiere, weil ansonsten das Mitgefühl am Leiden der Tiere abgestumpft und dadurch eine „der Moralität im Verhältnis zu anderen Menschen sehr diensame natürliche Anlage geschwächt“ wird. Weiters gehören hier alle Begründungen von Tierschutz her, die eine Gesunderhaltung von Tieren im Interesse des Menschen verlangen, etwa um eine möglichst große Leistung eines Tieres zu erzielen oder eine direkte oder indirekte Bedrohung menschlichen Lebens generell zu vermeiden. Das Verbot der Tierquälerei ist dann letztlich eine Pflicht des Menschen gegenüber sich selbst.

Eine plausiblere, nicht anthropozentrische, sondern auch auf das Tier selbst bezogene Begründung von Tierschutz geht von einer Leidensfähigkeit der Tiere und dem Vernunftprinzip aus, Interessen, die man für sich selbst als berechtigt ansieht, auch bei allen anderen Individuen, die sich in einer gleichen Interessenlage befinden, als schutzwürdig anzuerkennen. Schmerz und Leid erscheinen auch beim Tier als ein Übel, das zu vermeiden ein zu respektierendes vitales Bedürfnis des Tieres darstellt. Die Verantwortung des Menschen für ein Tier nimmt daher mit dessen Leidensfähigkeit zu. Dabei ist es nicht relevant, ob einem Tier in diesem Zusammenhang ein Recht zugesprochen wird oder nicht.

Die Verpflichtung des Menschen, das Bedürfnis des Tieres nach Schmerzfreiheit zu beachten, kommt in einen unaufhebbaren Konflikt mit Interessen des Menschen selbst, wenn – wie u. U. im Tierversuch – es keinen anderen Weg gibt, als unverzichtbaren Bedürfnissen des Menschen dadurch zum Durchbruch zu verhelfen, daß einem Tier Schmerzen oder Leiden zugefügt werden. In diesem Fall muß eine Güterabwägung vorgenommen werden, wobei der ontologische Vorrang des Menschen und die Leidens- und Schmerzfähigkeit des Menschen wegen ihres qualitativen Unterschiedes zur tierischen Leidens- und Schmerzfähigkeit eine Ungleichbehandlung von Mensch und Tier rechtfertigen können.

Grundsätzlich stehen sich im Tierversuch der zugefügte Schmerz und der mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit zu erwartende nutzbringende Erkenntnisgewinn gegenüber. Die Entscheidung über die Zulässigkeit eines bestimmten Tierversuchs setzt die grundsätzliche Einsicht voraus, daß bestimmte Tierversuche notwendig und prinzipiell zulässig sind. Diese Entscheidung über die Zulässigkeit eines konkreten Tierversuchs, der mit einem bestimmten Grad von Schmerz und Leid für das Tier und einem bestimmten Grad eines wahrscheinlichen Nutzens für den Menschen verbunden ist, kann dann nur durch moralische/ethische

Einsichten in den betreffenden Fall und dessen Folgen begründet werden.

Auch wegen des, wie PATZIG es nennt, Prima-facie-Anspruches der Tiere, daß ihr vitales Bedürfnis nach möglichst schmerz- und leidfreier Existenz respektiert wird, ist in jedem Fall eine Einzelabwägung und -entscheidung vorzunehmen. Die Beweislast trifft abei immer denjenigen, der den genannten Prima-facie-Anspruch als nachrangig ansieht und die Berechtigung zur Vornahme des Tierversuchs behauptet. Konkret ist im Fall eines Tierversuchs zu beachten,

- daß nur gleichartige Güter gegeneinander abgewogen werden dürfen,
- daß die im Tierversuch zu bestätigende Hypothese sinnvoll (hierher gehört auch die Frage der Übertragbarkeit) und eine gewisse Wahrscheinlichkeit ihrer eindeutigen Bestätigung oder Widerlegung gegeben ist,
- daß eine der Fragestellung angemessene Methode verwendet wird,
- daß eine Notwendigkeit des Tierversuchs besteht (das heißt, daß kein anderer Weg besteht, die Hypothese zu bestätigen oder zu widerlegen),
- daß der zugefügte Schmerz in einem vernünftigen Verhältnis zur Bedeutung der zu bestätigenden oder zu widerlegenden Hypothese steht und
- daß Schmerzen und Leiden des Tieres, soweit es die Fragestellung zuläßt, möglichst minimiert werden.

Wenn das Ausmaß der in einem Tierversuch zugefügten Schmerzen und Leiden eines der bestimmenden Kriterien für die Zulässigkeit dieses Tierversuchs sein soll, sind noch zwei Gesichtspunkte anzumerken:

- Die bloße Tatsache, daß etwas als unangenehm, unschön oder sogar abstoßend empfunden wird, ist an sich kein Grund, es als schlecht anzusehen.
- Die Beurteilung von Schmerz und Leid bei Tieren setzt die Anerkennung und Abschätzung eines weiten Spektrums von Parametern durch ausgebildete und erfahrene Beobachter voraus.

Ein Sprechen über die Zulässigkeit von Tierversuchen darf nicht die Einsicht verstellen, daß beispielsweise speziell im medizinischen Bereich die Durchführung eines Tierversuches von der ärztlichen Ethik sogar geboten sein kann, etwa als Voraussetzung zur Erstellung einer Diagnose bei einem bestimmten Patienten. Vielleicht muß man so weit gehen, daß auch den Forscher, der über entsprechende Möglichkeiten verfügt, eine Verpflichtung zur Durchführung notwendiger Tierversuche etwa zur Entwicklung einer Therapie einer unheilbaren Krankheit trifft.

Der Arzt z. B. würde demnach gegen seine Berufspflichten verstoßen, wenn er Tierversuche im Rahmen diagnostischer oder therapeutischer

Maßnahmen, der Aufklärung toxischer Wirkungen an Mensch und Tier, aber auch der medizinischen Grundlagenforschung *unterläßt*, denn es ist ihm geboten, das Rüstzeug der Forschung einzusetzen, um menschliches Leid zu lindern, Krankheiten zu heilen und Schädigungen der ihm anvertrauten Menschen, im weiteren Sinn damit auch der menschlichen Gesellschaft (Infektprophylaxe, Umweltschäden) zu verhüten.

So sehr nahezu über alle Landesgrenzen hinweg der Tierschutz im allgemeinen und das Erfordernis, die Zulässigkeit und die Art der Durchführung von Tierversuchen zum Schutz der Versuchstiere ausdrücklich zu regeln, im besonderen als berechtigt anerkannt werden, so sehr weichen die positivrechtlichen Regelungen und die sich daraus in den einzelnen Staaten ergebenden Voraussetzungen für die Durchführung eines Tierversuchs im Detail doch voneinander ab. Grundsätzlich kann hier auf die sehr übersichtliche Darstellung verschiedener nationaler Regelungen verwiesen werden, die das Office of Technology Assessment des U. S. Kongresses im Februar 1986 vorgelegt hat. Daß die Unterschiede zwischen den nationalen Regelungen auch die Ausgangssituation der Forschung und der Ausbildung in den einzelnen Staaten bestimmen, liegt auf der Hand. Ausgesprochen unehrlich und inkonsequent wäre es, wenn in einem Staat Tierversuche verboten wären, aber die Ergebnisse bzw. Produkte in Anspruch genommen würden, die mit Hilfe von Tierversuchen in einem anderen Staat entwickelt wurden. Das heißt, daß eine ernstgenommene, sehr restriktive Tierversuchsgesetzgebung letztlich zu einem Verzicht auf die Nutzung bestimmter Erkenntnisse und Produkte führen muß.

Es ist ein Verdienst des Europarats, durch die Ausarbeitung einer Konvention zum Schutz von Wirbeltieren, die zu Versuchs- oder sonstigen wissenschaftlichen Zwecken verwendet werden, einen Schritt in Richtung der Rechtsvereinheitlichung auf dem Gebiet der Tierversuchsgesetzgebung getan zu haben (Entwurf von 1986).

In Österreich erfolgte eine spezielle Regelung der Tierversuche im Jahr 1974, während es auf landesgesetzlicher Ebene bereits vorher ausführliche Tierschutzbestimmungen gegeben hat. Dieses Tierversuchsgesetz 1974 macht die Durchführung von Tierversuchen, das sind Eingriffe an oder Behandlungen von lebenden Tieren, die für das Tier mit Schmerzen oder Leiden verbunden sein werden und Zwecken der Forschung und Entwicklung, der wissenschaftlichen Ausbildung, der medizinischen Diagnose oder der Erprobung und der Prüfung von Heilmitteln, Nahrungsmitteln, toxikologischen Pflanzenschutzmitteln, Schädlingsbekämpfungsmitteln, Kosmetika und dergleichen dienen, von einer Bewilligung abhängig. Auch Versuche, die nur geringere vorübergehende Schmerzen verursachen, werden zum Unterschied etwa zum dänischen Tierversuchsgesetz aus 1977 nicht von dieser Bewilligungs-

pflicht ausgenommen. Ähnlich wie im Tierschutzgesetz der BRD bedürfen nur solche Tierversuche nicht einer Bewilligung, die in bestimmten staatlichen Untersuchungsanstalten innerhalb der diesen Anstalten gesetzlich übertragenen Aufgaben oder die auf Grund gesetzlicher oder richterlicher Anordnung oder die zu bestimmten Prüfungen von Seren und Impfstoffen vorgenommen werden. Um einem Konflikt zwischen einer rechtsverbindlichen Anordnung eines Tierversuchs und einer allfälligen Ablehnung einer entsprechenden Bewilligung vorzubeugen, erscheinen diese Ausnahmen sinnvoll. Erwägenswert wäre freilich eine Garantie, daß auch diese nicht bewilligungspflichtigen Tierversuche nur bei Gegebensein der gesetzlich vorgeschriebenen persönlichen und einrichtungsmäßigen Voraussetzungen durchgeführt werden dürfen.

Die Tötung eines Tieres zu Versuchszwecken (z. B. zur Organentnahme) gilt in Österreich nicht als bewilligungspflichtiger Tierversuch, da das Tierversuchsgesetz 1974 – wie im schweizer Tierschutzgesetz aus 1978 – von „lebenden Tieren“ spricht. Etwa das englische Tierversuchsgesetz *Animals (Scientific Procedures) Act 1986* und die Europaratskonvention erklären explizit, daß die Tötung zu Versuchszwecken kein bewilligungspflichtiger Tierversuch ist.

Die Ansicht, daß jeder einzelne Tierversuch einer gesonderten Bewilligung bedarf, findet trotz gegenteiliger Behördenpraxis im österreichischen Tierversuchsgesetz 1974 keine Deckung. Dort ist immer von der Bewilligung von Tierversuchen die Rede. Auch die Vorschrift, daß die Bewilligung die Arten von Tierversuchen und die Leiter (Plural) von Tierversuchen zu bestimmen hat, weist eindeutig in die Richtung, daß eine Bewilligung Versuchsreihen oder ganze Projekte erfassen darf. Die bundesdeutsche („Versuchsvorhaben“), die englische („a programme of work“) und die schweizer Regelung (Tierschutzverordnung 1981: „Versuche oder Versuchsreihen“) sind hier freilich deutlicher.

Die Bewilligung zur Vornahme von Tierversuchen wird in Österreich nur Einrichtungen von physischen oder juristischen Personen oder von Personengesellschaften des Handelsrechts erteilt, in der BRD einer physischen Person oder einer Einrichtung, in der Schweiz nur den Leitern von Instituten oder Laboratorien. Das englische Gesetz kennt eine „personal licence“ und eine „project licence“, die beide nur physischen Personen erteilt werden. Dabei qualifiziert die „personal licence“ deren Inhaber, an bestimmten Tieren bestimmte Versuche in bestimmten Einrichtungen vorzunehmen. Die Projektlizenz hingegen gibt erst die Berechtigung, ein bestimmtes Arbeitsprogramm tatsächlich durchzuführen. Sie wird an eine Person erteilt, die die Gesamtverantwortung für dieses Programm übernimmt. Dieses duale System hat sicherlich den Vorteil, daß nicht bei jeder Bewilligung die vorgeschriebenen persönlichen Voraussetzungen geprüft werden müssen. Darüber hinaus verlangt das englische Recht, daß eine Projektlizenz nur für eine Ein-

richtung erteilt wird, die als ein „scientific procedure establishment“ anerkannt ist, so daß bei einer Tierversuchsbewilligung (project licence) auch das Vorhandensein der räumlichen und gerätemäßigen Voraussetzungen und der ordnungsgemäßen Betreuung der Versuchstiere nicht in jedem Fall von neuem untersucht werden muß.

Nach dem österreichischen Tierversuchsgesetz 1974 dürfen Tierversuche nur zur Vorbeugung, Erkennung oder Heilung von Krankheiten bei Mensch und Tier, zur Erreichung wissenschaftlicher Erkenntnisse und für Zwecke der wissenschaftlichen Ausbildung durchgeführt werden, wenn daran ein berechtigtes Interesse gegeben ist. Verglichen mit anderen Rechtsordnungen sind diese einen Tierversuch rechtfertigenden Zwecke unpräzise, aber auch enger gefaßt. Es fällt auf, daß die Europaratskonvention und das englische Recht Tierversuche auch zur Gesundheitshaltung von Pflanzen und zum Zweck des Umweltschutzes (letzteres auch im deutschen Tierschutzgesetz) zulassen. Die Abwägung der zu erwartenden Schmerzen und Leiden gegen den wahrscheinlichen Nutzen der Ergebnisse aus einem Tierversuch wird ausdrücklich im deutschen und im englischen Recht als Zulässigkeitsvoraussetzung genannt; für Österreich kann der im Tierversuchsgesetz enthaltene Hinweis auf das „berechtigtes Interesse an den Versuchen“ in diesem Sinne verstanden werden. Die Schweiz macht die Bewilligung eines Tierversuchs überdies von der methodischen Tauglichkeit des Versuchs abhängig.

Daß Tierversuche nur durchgeführt werden dürfen, wenn das angestrebte Versuchsziel nicht durch andere Methoden und Verfahren erreicht werden kann, daß Tierversuche nur von Personen mit bestimmter Ausbildung vorgenommen werden dürfen und daß alle mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Schmerzen und Leiden vermieden werden müssen, sind international übliche Regelungen. Was die Verpflichtung zur Durchführung von Aufzeichnungen bzw. die Berichterstattung betrifft, gibt es Vorschriften, die entsprechende interne Aufzeichnungen verlangen, in die von Seiten der Behörde Einblick genommen werden kann (Österreich, BRD, Schweiz), oder solche, die eine öffentliche Berichterstattung (England, Europaratskonvention) vorschreiben. Die öffentlich zugänglichen Informationen betreffen im wesentlichen Art und Zahl der verwendeten Versuchstiere und die Art der durchgeführten Versuche; eine Meldung der Ergebnisse eines Tierversuchs ist weder in den besprochenen Rechtsordnungen noch in der Europaratskonvention vorgesehen. Letztere enthält jedoch den sinnvollen Hinweis, daß die Vertragsstaaten soweit möglich Ergebnisse von Tierversuchen aus anderen Staaten anerkennen sollen.

Zusammenfassend zeigt sich, daß im positiven Recht die ethische Problematik des Tierversuchs, die sich aus dem erhofften Nutzen im Verhältnis zu den Schmerzen und Leiden der Versuchstiere ergibt, wenn auch in unterschiedlicher Weise, so doch in gleichartiger Intention

geregelt wird, so daß der vom Europarat eingeschlagene Weg einer Rechtsvereinheitlichung als richtig und zweckmäßig anzusehen ist. Dabei scheint das englische System einer Dreiteilung der Bewilligung (Genehmigung der Tierversuchseinrichtung, personal licence and project licence) im Hinblick auf eine weitreichende, aber verwaltungstechnisch sich nicht wiederholende Prüfung erwägenswert.

Literatur

- Auer, A.: Umweltethik – ein theologischer Beitrag zur ökologischen Diskussion, 2. Aufl. Patmos, 1985
- Bochenski, J.: Zur Ethik der Tierversuche. Sandoz-Bulletin Nr. 75, Oktober 1985 Sandoz AG, Basel
- Böckle, F.: Das Tier als Gabe und Aufgabe. In U.M. Händel: „Tierschutz, Testfall unserer Menschlichkeit“, Fischer, 1984
- Böckle, F.: Grundbegriffe der Moral, 8. Aufl, Pattloch, 1977
- Erbrich, P.: Auf der Suche nach einer Umweltethik, Orientierung, Nr. 6/49. (Institut für Weltanschauliche Fragen, 1985) Seiten 68ff.
- Guidlines for the Recognition and Assessment of Pain in Animals. The Veterinary Record. 118, 12 (1986) 334
- Höffe, O.: Ethische Grenzen der Tierversuche. In U.M. Händel: „Tierschutz, Testfall unserer Menschlichkeit“. Fischer, 1984
- Patzik, G.: Ethische Aspekte von Tierversuchen. In „Vorträge zum Thema Mensch und Tier“, Studium generale/ Tierärztliche Hochschule Hannover, Band 3/4 (M. u. H. Schaper, 1986)
- Reiter-Theil, S.: Die Psychotherapie und die Ethik: Falsche oder notwendige Verbindung? Die Presse vom 22./23. November 1986, Spectrum, Seite X.
- Schoch, M.: Die Mitkreatur, N.Z.Z. vom 12. April 1985, Fernausgabe Nr. 83, Seite 25
- Sprigee, T.L.S.: Philosophers and Antivivisectionism, ATLA 13, (1985) 99
- U.S. Congress, Office of Technology Assessment, Alternatives to Animal Use in Research, Testing, and Education, insbes. Kapitel 4 (Ethical Considerations) und 16 (Regulation of Animal Use in Selected Foreign Countries) und Anhang E (International Agreements Governing Animal Use) U.S. Government Printing Office, 1986
- Weibel, E.R.: Tierversuche: Der Ethische Konflikt des Wissenschafters, N.Z.Z. vom 23. November 1985, Fernausgabe Nr. 272, Seite 28

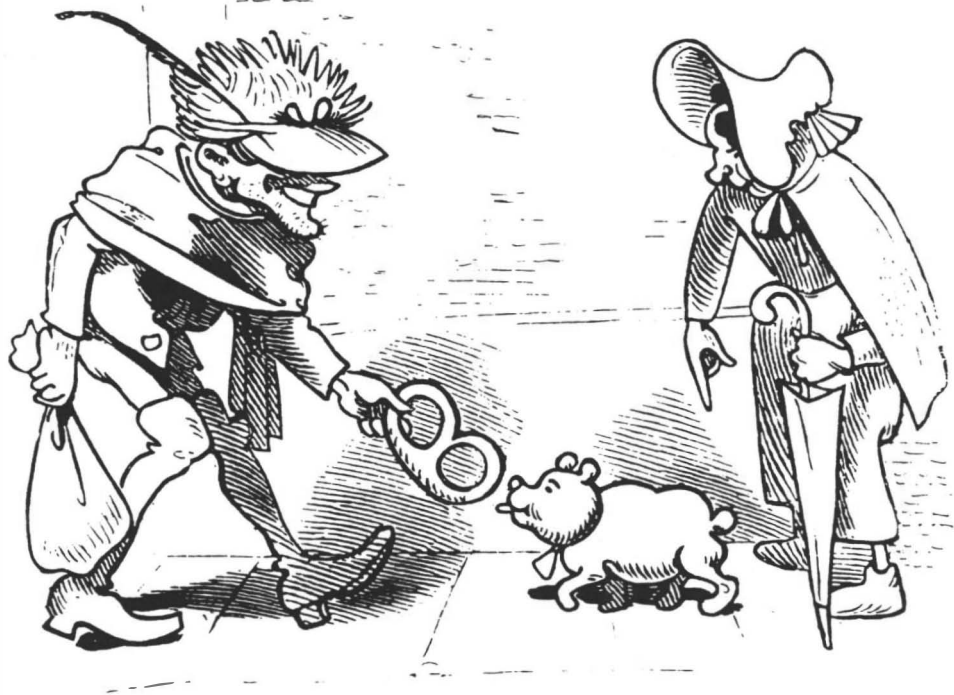
Angemessen oder nicht?

Die moderne Versuchstierhaltung

H. JUAN

Ein Artikel dieser Art wäre einseitig, würde er ausschließlich die Haltung und Pflege von Versuchs- oder Labortieren zum Inhalt haben (Abb. 19). Aus diesem Grund wird auch die Haltung der Haus- und Nutztiere kurz gestreift.

Die Hauptziele des Artikels sind es, den Ist-Zustand der Tierhaltung und -pflege sowie der „Verwendung“ kurz darzustellen und den sehr unterschiedlichen Forderungen nachzugehen. Kompromisse sind sicher zu schließen. Unsere ethische Verantwortung für das Mitgeschöpf Tier



Er lockt den Schnick mit einer Brezen.
Das Fräulein ruft ihn voll Entsetzen.

Abb. 19 Die Beschaffung von Versuchstieren stellen sich manche Leute auch heute noch so wie in dieser Zeichnung von Wilhelm Busch vor. Aber der Institutslaborant ist nicht nebenbei Hundefänger und der dicke Schnick wäre für keinen einzigen Versuch verwendbar. Nur an eigens gezüchteten Labor-Hunderassen kann man heute jene komplizierten Untersuchungen vornehmen, bei denen es keine Alternative zur Verwendung eines Hundes gibt.

Welche Rolle der Hundefänger einst spielte, erkennt man erst, wenn man die zahllosen herumstreunenden Hunde am Rande einer brasilianischen Großstadt sieht. Unterernährt, nach Abfällen suchend, voll Ungeziefer und Parasiten, größtenteils krank, stellen sie ein ernstes hygienisches Problem dar. Wen stört das...?

muß jedoch in jedem Fall als *conditio sine qua non* sichtbar in die Haltung von Tieren einfließen.

Forderungen der Tierschützer – Stellungnahme

Die Forderungen reichen von der Einschränkung über die völlige Abschaffung von Tierversuchen bis hin zur prinzipiellen Ablehnung der Tötung eines Tieres. Letzterer Punkt ist glaubensbedingt, wurzelt aber nicht im christlichen Glauben. Jeder Mensch hat natürlich die Freiheit, diese Forderungen prinzipiell zu stellen. Keinesfalls hat er jedoch das Recht, anderen seine Vorstellung aufzuzwingen, wenn sich ihre Richtigkeit nicht beweisen läßt.

Hat der Mensch überhaupt das Recht, Tiere zu halten und irgendwie zu „nützen“? Diese Frage muß wohl mit einem eindeutigen *ja* beantwortet werden. Seit Urzeiten leben ganze Völker mittel- oder unmittelbar von

Tieren und die Entwicklung der Menschheit wäre anderenfalls gar nicht möglich gewesen. Vor mehr als 12000 Jahren begann die Domestikation einiger Tierarten, allen voran Hund und Ziege. Im Laufe der Zeit folgten sämtliche Haustierarten. Letztlich dienten und dienen sie der Lebenserleichterung oder -erhaltung und -verbesserung, dem Vergnügen, „Sport“ und dergleichen. Zur Lebenserhaltung des Menschen müssen Tiere meistens ihr Leben lassen. Ohne tierische Nahrungsprodukte wäre das Überleben der Menschen und vieler Haustiere nicht gesichert. Erkennt man dies an, muß es auch erlaubt sein, Tiere für die Verbesserung oder Sicherung der Gesundheit von Mensch und Tier zu töten. Eine absolut berechnete Forderung ist es jedoch, jede Tötung eines Tieres – ob im Schlachthof oder im Labor – so schonend und schmerzfrei wie nur möglich durchzuführen. Ebenso berechnete ist das Verlangen, Experimente, die mit einem unzumutbaren Leiden des Tieres verbunden sind, durch bessere Methoden zu ersetzen.

Auf eine Reihe von Tierversuchen wird wahrscheinlich nie zu verzichten sein (ZELL 1984). Sie umfassen etwa solche, die vom Gesetzgeber verlangt werden und der Arzneimittelsicherheit dienen sowie für den Menschen wichtige Experimente in der Grundlagenforschung oder zur Verbesserung von Operationsmethoden. Alle diese Experimente werden *immer* unter Schmerzausschaltung (Narkose) durchgeführt. Selbst für wichtige „Alternativmethoden“ (Definition s. ZBINDEN 1985 und Seite 1) werden in vielen Fällen Tiere benötigt (Organ-, Blut-, Zellenentnahme von getöteten Tieren). Daraus ist der Schluß zu ziehen, daß geeignete Versuchstieranlagen und Räume in Instituten zur Verfügung stehen müssen, um eine angemessene Zucht, Haltung und Wartung gewährleisten zu können.

Forderungen der Tierexperimentatoren – Stellungnahme

Die wichtigsten Forderungen (ohne Anspruch auf Vollständigkeit) umfassen folgende Punkte:

1. Gesunde Tiere,
2. spezifische Tierarten für spezifische Fragestellungen,
3. hygienisch und genetisch definierte Stämme und
4. gute Möglichkeiten für Zucht, Haltung, Pflege und Nachversorgung.

Zu 1. Tiere *müssen*, selbst für die Organentnahme, physisch und psychisch gesund sein. Nur dann ist eine Reproduzierbarkeit und Aussage der Experimente gegeben, wodurch auch wesentlich weniger Tiere benötigt werden.

Zu 2. Trotz des prinzipiell gleichen Bauplans aller Säugetierarten (*einschließlich* des Menschen) gibt es viele, gut bekannte Unterschiede, die z. B. auch bei der Übertragbarkeit auf den Menschen zu berücksichtigen sind (s. S. 36). Obwohl einige unerwünschte Nebenwirkungen von

Arzneimitteln – vor allem solche, die mit der „Hauptwirkung“ nichts zu tun haben – im Tierversuch nie zu erfassen sein werden, gibt es doch nach einer Studie eine Übereinstimmung aller (Neben-)Wirkungen (Tier – Mensch) von 70%–80% (s. Bundesverband der Pharmazeutischen Chemie 1985).

Zu 3. Hygienisch (z. B. spezifisch pathogenfreie Tiere) oder genetisch (Inzuchtstämme usw.) definierte Tiere verringern aufgrund der Einheitlichkeit ebenfalls die Anzahl der für ein verlässliches Ergebnis benötigten Tiere oder sie werden für spezielle Fragestellungen herangezogen (z. B. Immunologie).

Zu 4. Diese Forderung ist eine Grundvoraussetzung für die Punkte 1–3 sowie auch für die Gewinnung von Organen zur Durchführung vieler „Alternativmethoden“. Auch die Nachversorgung von operierten Tieren, die der einer postoperativen Versorgung des Menschen gleichkommen muß, kann nur in entsprechenden Versuchstieranlagen erfolgen.

Verwendung und „Verbrauch“ von Labortieren

Abgesehen von der Tötung zum Zweck der Ernährung von Mensch und Tier (z. B. Hunde, Katzen, Zootiere) werden Tiere in Asylen euthanisiert, sterben auf den Straßen oder werden als „Schädlinge“ teilweise qualvoll „vernichtet“ (Tab. 4). Auch Labortiere werden in großer Zahl getötet (Beispiele zeigt Tab. 5). Diese Tabellen sollen den hohen „Verbrauch“ von Labortieren in der pharmazeutischen Industrie oder Forschung keinesfalls verharmlosen, aber doch aufzeigen, daß die Zahl der unmittelbar für die Ernährung des Menschen getöteten Tiere wesentlich höher ist als die der Versuchstiere. Auch für die Versorgung der Heimtiere (Katze, Hund) werden große Mengen an Fleisch benötigt. Bei einer Schätzung von 70000 Hunden und 100000 Katzen in Wien kann mit einem jährlichen Fleischkonsum von über 20000 Tonnen gerechnet werden. Das entspricht fast 50000 Rindern oder 100 Millionen Ratten. Darüber hinaus werden, abgesehen von den Wildtieren, von Jägern wesentlich mehr Heimtiere abgeschossen als in der Forschung verwendet werden.

Viele Labortiere, die besonders für die Grundlagenforschung gezüchtet und gehalten werden, sind nicht Versuchstiere im engeren Sinn. Man müßte sie eher den Schlachttieren zurechnen, da sie schmerzlos getötet werden. Der Sinn dieser Maßnahme ist die Gewinnung von Organen, Geweben oder Zellen. Als „Versuchstiere“ im engeren Sinn gelten demnach nur Tiere, die tatsächlich für Tierversuche (*in vivo*) herangezogen werden. In Zucht und Haltung besteht für beide „Verwendungsgruppen“ jedoch kein Unterschied. Aus diesem Grund sind moderne „Versuchstieranlagen“ auch vom Tierschützer keinesfalls abzulehnen, da sie ein Hauptreservoir für die Basis der sogenannten „Alternativversuche“ darstellen.

Tabelle 4 Zahlen von getöteten Tieren durch verschiedene Ursachen (Beispiele)

Todesursache	Anzahl Tiere pro Jahr	Quelle
Schlachtungen 1983/84	44 211 100 Rinder Kälber Schweine Schafe	BML, Stat. Jahresbericht 1/85, in: Pro & Contra Tierversuche, Bundesverband der Pharmazeut. Industrie, BRD
1985	150000 (s. o)	Wien
Straßenverkehr	36 621 Hasen 27 319 Rehe 12 807 Fasane 1 308 Rebhühner	Jagdstatistik 1984/85 Österreich (ÖAMTC-Zeitschrift Okt. 1985)
Von Jägern erschossen	100 000 Katzen (ca.)	Amtl. Jagdstatistik v. Schleswig-Holstein u. Niedersachsen
	> 250 000 Katzen 25 000 Hunde (ca.)	Ullrich u. Creutzfeld, 1985, nach Deutschem Tierschutzbund 1985, BRD
Landwirtschaftl. Tätigkeit	100 000 Hasen 60 000 Rehe 200 000 Fasane 50 000 Rebhühner	Schätzungen nach Schutzgemeinschaft Deutsches Wild, in: Ullrich u. Creutzfeld, 1985, BRD
In Tierheimen	≥ 100 000 Hunde ≥ 100 000 Katzen	Ullrich u. Creutzfeld, 1985, nach Mitteilung der Bundesregierung BRD

Die Tabelle ist absolut unvollständig und soll nur einige Beispiele aufzeigen. Zum Beispiel fehlen Wildabschüsse oder „Schädlings“- Vernichtung. Obwohl Vergleiche sicher nicht emotionsfrei sind, muß doch etwa an Hand des Beispiels USA gesagt werden, daß auf eine für einen Versuch getötete Katze 50–60 Haustiere (Hund, Katze) euthanisiert werden. Eine andere Kalkulation zeigt, daß für jeden Menschen im Jahr 0,2 Versuchstiere, jedoch 10 Schlachttiere getötet werden (Profil Nr. 47, 18. 11. 85).

Tabelle 5 Versuchstiere, Labortiere

Verwendete „Versuchstiere“ 1984 in der BRD nach Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie

Mäuse	1 371 707
Ratten	824 560
Meerschweinchen	80 784
Kaninchen	56 964
Hamster	8 375
Hunde	8 191 *
Katzen	5 255
Schweine	1 443
Rinder	724
Affen	592
Pferde	2
Andere Tiere wie Schafe, Ziegen, Hühnerküken, Fische, Frösche	86 164 **

* Hunde werden vor allem für die Kreislaufforschung (z. B. Blutdruckuntersuchungen) herangezogen.

** Im Jahr 1979 wurden > 900 Schafe und > 400 Ziegen verwendet.

Beteiligt an dieser Erhebung waren 40 Arzneimittelhersteller. Die Zahlen umfassen Tiere, die in der Arzneimittelforschung- und -entwicklung, der Qualitätskontrolle und der Produktion von Arzneistoffen in der BRD eingesetzt wurden (einschließlich Auftragsforschung und *einschließlich* der für die Organ- oder Zellentnahme schmerzfrei getöteten Tiere). Für Forschungszwecke u. a. (Impfstoffe, Sera usw.) wird maximal nochmals die gleiche Anzahl von Tieren einzusetzen sein.

Forderungen an die Tierhaltung

Selbstverständlich ist die artgerechte Haltung die einzig richtige! Aber was ist artgerecht? Niemand kann dies für jede Tierart hundertprozentig definieren. Man kann Wildtiere beobachten und ihre Verhaltensweisen und Lebensräume erforschen. Dies führt zu einer Reihe von Erkenntnissen, die aber nicht so einfach auf domestizierte und damit menschenabhängige Tiere übertragen werden können. Selbst Wildtiere ändern bekanntlich ihre Lebensgewohnheiten und passen sich an die menschliche Zivilisation an (Vögel, Kojoten, Waschbären, Nagetiere usw.). Daraus läßt sich der Schluß ziehen, daß Tiere anpassungsfähig sind und der Begriff „artgerecht“ eher weit zu fassen ist. Forschungsprojekte über die Haustierhaltung haben in den letzten Jahren ebenfalls zu Erkenntnissen geführt, die eine Verbesserung der Tierhaltung in einigen Fällen zur Folge hatten (s. S. 222–223).

Für die Tierhaltung gibt es zum Teil Vorschriften des Gesetzgebers im Rahmen der Tierschutzgesetze. Sie umfassen zum Beispiel in der

Schweiz alle wesentlichen Tierarten einschließlich der Labortiere (s. Tierschutzgesetze).

Brauchbare, unbürokratische, wenn auch nicht im Detail abgefaßte Richtlinien für Kauf, Transport, Unterbringung, Fütterung usw. von Versuchstieren wurden vom Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) herausgegeben.

Wesentlich genauere Richtlinien, die für die Versuchstierhaltung im kleinen und großen Stil verbindlich sein sollten, wurden von der Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV – Solas) erarbeitet. Sie enthalten aufgrund von Beobachtungen und langjährigen Erfahrungen resultierende Empfehlungen, die ein Optimum in allen Bereichen darstellen *sollen* (später mehr). Laufende Verbesserungen finden statt.

Qualität der (Versuchs-)Tierhaltung

Bei jeder Tierhaltung, selbst bei der allerbesten, gibt es einen Konflikt zwischen Soll- und Ist-Zustand. Der Soll-Zustand wäre artgerechte Haltung, der Ist-Zustand kann miserabel sein – aus finanziellen Mängeln oder schlicht aus Dummheit. Im Bereich der Landwirtschaft wurde vieles entscheidend verbessert, doch es bleibt noch manches Problem offen. Schlecht sieht es zum Teil im Privatbereich aus, wenn Tiere miserabel gehalten werden oder aus falsch verstandener „Liebe“ zu Tode gefüttert werden. Die Haltung der Versuchs- und Labortiere hingegen ist oft besser als die der Nutz- und Haustiere. Selbstverständlich ist es auch hier bei bestem Willen nicht möglich, ein absolutes Optimum zu erzielen. Eine gewisse Grenze wird immer aus Kostengründen vorhanden sein.

Die Empfehlungen der GV-Solas für alle Bereiche der Tierhaltung können jedoch als weitgehend vorbildlich bezeichnet werden. Sie umfassen folgende Bereiche: Organisationsformen der Versuchstierhaltung wie zentralisierte und dezentralisierte Anlagen und Versuchstierfarmen, Raumbedarf (offene, geschlossene und Isolatorsysteme, Personalbedarf, Technik (Klimatisierung, Beleuchtung, Baumaterial usw.), Kosten, Arten der Tiere für spezifische Zwecke, Zucht, Hygiene, Ernährung.

Nicht eingegangen werden soll an dieser Stelle auf detaillierte Schilderungen der einzelnen Punkte oder auf Spezialarten der Haltung wie etwa Quarantäneräume, geschlossene Systeme mit zuverlässigen hygienischen Barrieren gegenüber der Umwelt (Haltung von spezifisch pathogenfreien Tieren), Isolatorsysteme und dergleichen. Moderne Versuchstieranlagen enthalten selbstverständlich derartige Bereiche. Auf die einschlägige Literatur, wie sie etwa in den „Empfehlungen zur Planung, Struktur und Errichtung von Versuchstierbereichen tierexpe-

rimentell tätiger Institutionen“ (GV-Solas) angeführt ist, wird verwiesen.

Gute Versuchstieranlagen arbeiten nach den Empfehlungen der GV-Solas. Die angegebenen Richtwerte für Raum- und Flächengrößen sind z. B. so dargestellt, daß nach unten und oben abgewichen werden *kann*. Bei deren Einhaltung wurden jedoch keine Störungen des Wohlbefindens beobachtet. Manche Richtwerte wie etwa die der Gruppenhaltung von Hunden in Boxen gelten mit der Einschränkung, daß eine Adaption durch eine entsprechende Aufzucht gewährleistet ist, manche wiederum (Zwingerhaltung) können unter obigen Bedingungen unterschritten werden.

Auch die Ernährung der Tiere soll natürlich so gut wie nur möglich sein. Zu diesem Zweck wurden im Lauf der Jahrzehnte alle nur denkbaren standardisierten Futtermische entwickelt, die jeder Anforderung in Hinblick auf Zusammensetzung entsprechen. In den meisten Fällen handelt es sich um pelletiertes Trockenfutter, das wesentlich besser und raumsparender gelagert werden kann als jedes andere Rohfutter. Sicherlich entspricht es nicht der natürlichen Ernährung, enthält jedoch, soweit bekannt bzw. untersucht, sämtliche essentiellen Nahrungsbestandteile einschließlich der Minerale und Vitamine.

Gerade die gute Haltung reduziert wiederum die Zahl der Versuchstiere, da nur absolut gesunde Tiere (physisch *und* psychisch) verwendet werden dürfen, um sinnvolle und verwertbare Ergebnisse zu erzielen. *Von dieser Warte aus gesehen ist die Versuchstierhaltung als angemessen und sinnvoll zu bezeichnen.* Sie ist jedoch sicher nicht optimal, wie es eben keine Tierhaltung sein kann. Weitere Verbesserungen sind notwendig und werden mit zunehmender Wissensmenge auch ständig vorgenommen. Von diesen Erfahrungen könnte die übliche Haltung von Nutz- und Heimtieren absolut profitieren.

Literatur

- Auto Touring (ÖAMTC): Wildtöter, Okt. Nr. (1985)
- Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI): Tiere in der Arzneimittelforschung, Eigenverlag (1982)
- Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI): Pro & Contra Tierversuche. Arbeitsgruppe Tierschutz. Eigenverlag (1985)
- Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI): Leben mit dem neuen Tierschutzgesetz. Symposium in Bonn/BRD, vom 15. 5. 1986 Eigenverlag
- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS): Internationale Leitprinzipien für die biomedizinische Forschung mit Tieren. Eigenverlag
- Gärtner, K.: Auf Tierversuche kann noch nicht verzichtet werden. Umschau 7 (1983) 213
- Gergely, S.M., H. Michalec: Wer Folter duldet, foltert mit. Profil, 47 (1985) 60
- Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-Solas): „Empfehlungen“ Bd. 1–9. Eigenverlag (1977–1985)
- Höfer-Bosse, T., W. Scharmann: Numbers of animals used in toxicological experiments – with particular reference to the Federal Republic of Germany. ATLA, 13 (3) (1986) 217

- Schweizer Bundesrat: Botschaft über die Volksinitiative „für die Abschaffung der Vivisektion“. (30. 5. 1984)
- Sechzer, J. A.: The role of animals in biomedical research. Ann. N. Y. Acad. Sci 406 (1983) 1
- Smyth, D. H.: Alternativen zu Tierversuchen. (Hrsg. Spiegel, A.) G. Fischer Verlag, Stuttgart 1982
- Tierschutzgesetz, Tierversuchsgesetz, Tierschutzverordnungen, Erläuterungen, Novellen, Gesetzesentwürfe von: Bundesrepublik Deutschland, Dänemark, Österreich, Schweiz (Stand: September 1986)
- Ullrich, K. J., O. D. Creutzfeldt: Gesundheit und Tierschutz. Econ, Düsseldorf 1985
- Zbinden, G.: Alternativen zum Tierversuch. Neue Züricher Zeitung. 174 (1985) 29
- Zbinden, G.: Menschen, Tiere und Chemie. M. T. C. Verlag, Zollikon 1985
- Zell, R. A.: Der Mensch: Herr über Leben und Leiden. Bild d. Wissensch. 12 (1984) Sonderdruck

Forderung an bestehende Alternativmethoden, Förderung neuer Alternativmethoden

F. LEMBECK

Mensch und Tier

Die Einstellung zum Tier war zu allen Zeiten und in verschiedenen Kulturkreisen sehr unterschiedlich. Die Kuh ist in Indien heilig, in allen anderen Teilen der Welt ein Nutztier. Der Moslem muß sich nach Berührung mit einem Hund reinigen, während wir den Hund als Haus- und Jagdgenossen pflegen und schätzen. Die Taube gilt als Symbol des Friedens, ist aber eine Plage alter Städte. Die „lieben“ Kaninchen gelten heute in Holland als Landplage, weil sie sich in der Deichlandschaft so unglaublich vermehrt haben, daß es zu schweren Schäden an den lebenswichtigen Deichen kam, so daß man schließlich ihren Abschluß fördern mußte.

Die Einstellung zum Tier zeigt sich in Prädikaten, die wir im allgemeinen Sprachgebrauch Tieren beifügen: Das Pferd ist edel, der Esel störrisch, der Fuchs ist schlau, die Katze falsch, das Schwein „dumm“ (obwohl dies gar nicht stimmt), und wer als „Affe“ bezeichnet wird, fühlt sich beleidigt. Die Verwendung eines Tieres durch den Menschen bestimmt die Beziehung zwischen Mensch und Tier. Einem Esel darf man offenbar jede Last aufbürden, denn eine Nutzlastbegrenzung gibt es nur für Lastwagen. Wildlebende Ratten muß man aus bekannten Gründen vernichten. Für Laborversuche gezüchtete Ratten leben hingegen in klimatisierten Räumen, infektfrei und optimal ernährt. Zu allen Zeiten nahm der Mensch das Tier für Nahrung und Kleidung „in Verwendung“, um es vor den Pflug zu spannen oder damit in den Krieg zu reiten.

Die unmittelbare Beziehung zum Nutztier änderte sich in der Industriegesellschaft. Das Pferd wurde durch den Traktor ersetzt. Hühner des

Nachbarn belästigen nicht mehr durch Lärm oder Gestank, denn sie werden in einer Farm gezüchtet. Aber Hund, Katze oder Wellensittich wurden oftmals zum Lebensgefährten im besten Sinne dieses Wortes. Dafür gibt es Zahlen: Im Raume Wien werden 100000 Hunde und 70000 Katzen gehalten, die jährlich mit 21000 Tonnen Fleisch gefüttert werden.

Das Dosenfutter für Hunde und Katzen besteht nicht aus Abfällen, sondern ist nach modernen wissenschaftlichen Erkenntnissen wirklich als „vollwertig“ zu bezeichnen; in Österreich wird dafür pro Jahr fast eine Milliarde Schilling ausgegeben.

Speziell gezüchtete Tiere werden zu Experimenten verwendet, um die Ursache von Krankheiten oder Vergiftungen zu erforschen und um Arzneimittel zu entwickeln. An schlecht ernährten und unzureichend gepflegten Tieren kann man keine wissenschaftlichen Ergebnisse gewinnen; daraus ergaben sich gleichzeitig entscheidende neue Erkenntnisse für Fütterung und Wartung von Haus- und Nutztieren, die Erforschung ihrer Krankheiten und deren Behandlung. Es läßt sich bis ins 19. Jahrhundert zurückverfolgen, daß gerade von Tierexperimentatoren die Grundlagen für die angemessene Haltung und Pflege von Tieren erarbeitet wurden.

Immer mehr trat bei hochwirksamen Medikamenten auch der Schutz des Menschen vor ihren möglichen Nebenwirkungen und toxischen Wirkungen in den Vordergrund. Die Zulassungsbehörden stellten zusehends höhere Anforderungen an Toxizitätsprüfungen, was mehr und mehr Tiere erforderte. Aber schon 1976 forderte eine Gruppe prominenter europäischer Pharmakologen in einer öffentlichen Erklärung „Towards a more rational regulation of the development of new medicines“ (Konferenz in Sestri Levante, Europ. J. Pharmacol. 11 [1977]) 233–238, eine Revision der zu weit gehenden Prüfverfahren und eine Beschränkung der Toxizitätsuntersuchungen. Dies leitete bereits die Entwicklung spezifischer und selektiver Prüfverfahren. Der Aufbruch zu neuen tierexperimentellen Methoden, gleich ob man diese als Ersatz oder Alternative bezeichnet, erfolgte also auch bei Toxizitätsprüfungen schon viel früher, als allgemein bekannt ist.

Sieht man die Jahrgänge des „Journal of Pharmacological Methods“ durch, dann findet man einen kontinuierlichen Trend zu alternativen Methoden. Darüber hinaus wurde kürzlich eine neue Zeitschrift „Toxicology in Vitro“ gegründet.

Analyse der gegenwärtigen Situation

30 Experten medizinischer Forschungsgebiete, aus mehreren europäischen Staaten stammend, behandelten Alternativen zum Tierversuch. Alle befürworteten die Verwendung alternativer Methoden, sofern deren wissenschaftliche Brauchbarkeit beweisbar ist. Auf fast allen

medizinischen Forschungsgebieten fand seit Jahren, ohne Anregung von außen, ein kontinuierlicher Übergang zu Alternativmethoden statt. Viele dieser Methoden wurden längst zur Routine. Nicht mehr der Hund, sondern die Ratte ist das überwiegend verwendete Versuchstier geworden. Aber eine völlige Abwendung vom Versuch an Affen, Hunden oder Katzen ist nicht möglich. Selbst die Verwendung dieser Tiere ohne Narkose bleibt in eng begrenzten Forschungsbereichen weiterhin unersetzbar; aber Versuche dieser Art finden aber längst unter Bedingungen statt, die nicht mit Leid oder Qualen für das Tier verbunden sind.

Der forschende Wissenschaftler fühlt sich als verantwortliches Mitglied unserer Gesellschaft. Das Ziel seiner Arbeit liegt in einer Verbesserung der Sicherheit und Lebensqualität seiner Mitmenschen. Tierexperimentelle Forscher sind weit davon entfernt, Tierschutzvereine als ihre „Gegner“ anzusehen, zumal sie selbst wesentliche Erkenntnisse zu Haltung, Ernährung und Behandlung von Tieren beigetragen haben. Nur jene uneinsichtigen Tierversuchsgegner sind als Widersacher zu bezeichnen, welche sich nicht nur jeder sachlichen Information verschließen, sondern auch mit unqualifizierten Meinungen gutgläubige Mitbürger aufzuwiegeln versuchen. Daher wurde in vielen Beiträgen dieses Buches sorgfältig erläutert, welche Forschungsgebiete nur unter Verwendung von Tieren durchgeführt werden können. Denn wer den Inhalt und das Ziel einer Forschungsarbeit versteht, wird auch die Notwendigkeit von Tierversuchen begreifen.

Heute sehen nicht wenige in moderner Forschung, auf welchem Gebiet auch immer, mehr die möglichen Gefahren als den tatsächlichen Fortschritt. Es scheint ähnlich wie mit dem Auto zu sein: Solange wir keines hatten, träumten wir davon; war es angeschafft worden, redeten wir über seine Kosten und Gefahren. Auch das, was biomedizinische Forschung uns allen gebracht hat, wurde ein Teil unserer Lebensgewohnheiten und unserer Sicherheit im allgemeinen und im medizinischen Bereich. Selbst als Mediziner unterschätzt man den großen Nutzen, der uns von Geburt an aus Erkenntnissen zugeflossen ist, die man mit Hilfe von Tierversuchen gewonnen hat. Die Notwendigkeit weiterer Entwicklungen sehen oft nur wenige Experten. Ihre Forschungsziele und die dafür verwendeten Methoden sind oft schwer zu erklären, zumal Forschern meistens die Fähigkeit fehlt, den Sinn ihrer Arbeit allgemein verständlich darzustellen. Forscher sind Konstrukteure und Entdecker, aber keine Verkäufer. Als Forscher sind sie Neuem gegenüber grundsätzlich aufgeschlossen, was auch für alle Alternativmethoden gilt, deren Wert beweisbar ist.

Forderung an Alternativmethoden

Bei den Forderungen an Alternativmethoden gilt an erster Stelle der Nachweis ihrer wissenschaftlichen Wertigkeit und Verlässlichkeit. Fast

in allen Beiträgen wurde diese Frage behandelt. Man darf jedoch in Alternativmethoden kein *Prinzip* sehen, dessen einziges Ziel der Ersatz des Tierversuches ist. Dies wäre so wenig sinnvoll wie eine medizinische Forschung, die ausschließlich am Probanden oder Patienten stattfindet, nur um den Tierversuch zu vermeiden. Enge wechselseitige Beziehungen bestehen zwischen klinischen Forschungen am Patienten, tierexperimentellen Arbeiten und deren Alternativen. Alternativen zu diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen kennt auch die klinische Medizin: Ultraschall ersetzt in vielen Fällen die Röntgenstrahlen. Moderne medikamentöse Ulcusterapie ersetzt in vielen Fällen eine Magenoperation. Chemotherapie ersetzt die schwierigen chirurgischen Maßnahmen der früheren Tuberkulosebehandlungen: frühe Schutzimpfung gegen Tuberkulose macht gegen die Infektion immun und ersetzt somit eine bei Infektion notwendige Chemotherapie.

Fortschritte im klinischen und experimentellen Bereich der Medizin erfolgen parallel zueinander. Die Toxikologie ist nicht mehr eine Beschreibung von Vergiftungsbildern, sondern die Erforschung der Vergiftungsursachen und der Maßnahmen, um Sicherheit durch Vorbeugung zu gewähren. Ohne tierexperimentelle Arbeiten wäre dies nicht möglich.

Wer jung und gesund ist, neigt zur Gutgläubigkeit, findet medizinische Probleme gelöst und eine weitere Entwicklung von Medikamenten als Luxus. Aber da taucht AIDS auf, eine sich rasch weltweit verbreitende Seuche. Soll die Gesellschaft diese Kranken verdammen, oder ist es eine ärztliche Pflicht, diese Krankheit zu erforschen? Dies ist aber nicht ohne Versuche an Affen möglich. Ohne diese tierexperimentelle Forschung würde man aber weder eine Therapie für die Kranken noch einen Schutz für die Gesunden finden!

Die Einstellung des Arztes zur Forschung hat Grundsätze zu berücksichtigen, die sich manchmal von der allgemeinen Ansicht privater Personen unterscheiden: Jeder von uns hat das Recht zu bestimmen, ob er Sport oder Zahnpflege betreibt, ob er sich impfen läßt, ob er sich mehr oder weniger gesund ernährt. Aber der Arzt muß nach *ethischen Grundsätzen* entscheiden, denn er macht sich sowohl dann schuldig, wenn er *Falsches tut*, also auch dann, wenn er *Richtiges unterläßt*! Dies klingt plausibel, wenn man seine unmittelbaren Handlungen gegenüber seinem Patienten in Erwägung zieht. Es gilt aber ebenso in einem breiteren Rahmen, nämlich in seiner Einstellung gegenüber medizinischer Forschung einschließlich der dabei nötigen Tierversuche.

Förderung von Alternativmethoden

Die Förderung von Alternativmethoden wird nicht nur von jenen vertreten, die sich vorstellen, daß ihre persönlichen Lieblinge wie Hunde und Katzen für einen „qualvollen Versuch“ verwendet werden, sondern

im gleichen Maß von tierexperimentell tätigen Forschern. Ersteren darf man idealistische Motive unterstellen, letztere haben dafür ganz rationale Beweggründe.

Forschen ist ein ewiges Suchen nach Neuem. Der Wert der neuen Erkenntnis muß unter Beweis gestellt werden. Dies gilt auch für Alternativmethoden. Man kann Alternativen leider nicht gezielt suchen, denn sie resultieren meist aus *unvorhersehbaren* neuen methodischen Entwicklungen oder neuen Erkenntnissen der Forschung. Wer hätte zu Beginn dieses Jahrhunderts voraussehen können, daß man eine damals unweigerlich zum Tode führende perniziöse Anämie jemals behandeln könne? Wer hätte ahnen können, daß man Vitamin B₁₂, dessen Mangel diese Krankheit auslöst, eines Tages als Nebenprodukt der Antibiotikaherstellung in unbegrenzter Menge billig gewinnen kann? Nur stufenweise Erringung neuer Erkenntnisse erlaubte diesen Fortschritt.

Alte Ziele, neue Wege

Will man Alternativmethoden fördern, dann muß man deren *Entdeckung* erleichtern. Dies kann aber nicht dadurch geschehen, daß man experimentelle Forscher mit bürokratischen Hürden umgibt. Experimentieren ist immer ein Spielen mit neuen Möglichkeiten, ein „*Spielraum*“ für die Erprobung von neuen Wegen führte fast ausnahmslos zu den entscheidenden Durchbrüchen. Dieser Freiraum geht aber verloren, wenn um jede Versuchsserie angesucht werden muß, wenn Anfang und Ende, Tierart und Tierzahl von vornherein festgesetzt werden müssen. Man darf nicht übersehen, daß der tierexperimentelle Forscher über viele Stufen zum Experten herangebildet wurde, daß er durch biochemische und physikalische Methoden auf Genauigkeit getrimmt wurde, daß er das Arbeiten mit Tieren oder ihren Organen von einem erfahrenen Kollegen gelernt hat. Nur wenn er methodisch sicher ist, kommt er zu neuen Ergebnissen. Warum hat man so wenig Vertrauen in seine Arbeit? Nur deshalb, weil er Tiere zu Versuchen verwendet? Man vertraut doch auch einem Elektroniker, der einen neuen Transistortyp zu entwickeln versucht. Die bessere, d. h. alternative Methode löst eine frühere tierexperimentelle Methode sehr bald ab. Die modernen wissenschaftlichen Kommunikationssysteme sorgen für unglaublich schnelle Verbreitung neuer Methoden. Binnen Jahresfrist werden sie rund um die Welt bekannt, meist schneller als diagnostische oder therapeutische Novitäten. Alternativmethoden werden nicht geheimgehalten, sondern wie alle experimentellen Ergebnisse publiziert. Wie oft kehrt ein Wissenschaftler vom Besuch in einem anderen Labor zurück und berichtet von einer neuen Methode, um sie auch sofort zu übernehmen. Wer bezahlt den Verlust, falls er monatelang auf Genehmigung zur Anwendung dieser besseren Methode warten müßte? Vertraut man nicht auch einem erfahrenen Chirurgen und seiner Absicht, eine oft-

mals ausgeführte Operation schrittweise und ohne behördliche Genehmigung zu verfeinern? Der tierexperimentelle Forscher opfert seiner Arbeit nicht nur Tiere, sondern auch seine gesamte Zeit und persönliche Energie. Er tut es gerne, denn er weiß, daß seine Ergebnisse allen Menschen dieser Welt zur Verfügung stehen werden. Jene Länder, die in tierexperimentellen Forschungsarbeiten führend sind, leisten einen Tribut für medizinische Erkenntnisse, die dem Wohle der gesamten Menschheit dienen. Würden doch Arzneimittel gegen Tropenkrankheiten nicht in den Tropen entwickelt, sondern in den Ländern, wo es Forscher gab, die die Fähigkeit, die Möglichkeiten und den Willen zu ihrer Erforschung besaßen!

Die Genehmigung jedes einzelnen tierexperimentellen Forschungsprojektes bietet nur einen *scheinbaren* Schutz gegen überflüssige Tierversuche, denn diese Maßnahme verhindert gleichzeitig die Entwicklung von neuen Alternativmethoden. Auch Parkverbote lösen keine Verkehrsprobleme, sondern verschlimmern sie!

Viel fortschrittlicher und auch zukunftsorientierter wäre

1. die *Erteilung von Betriebsstättengenehmigungen* an tierexperimentellen *Forschungsstätten*
2. sowie *Befähigungsnachweise für tierexperimentelle Forscher*.

Dafür gibt es Beispiele aus Industrie und Gewerbe: Eine technische Betriebsstätte kann nur in Betrieb genommen werden, wenn bestimmte behördliche Auflagen erfüllt sind. Dementsprechend könnte man für ein tierexperimentelles Institut festlegen, ob seine Einrichtung die Voraussetzungen für Arbeiten nur an isolierten Organen getöteter Tiere, nur für die Verwendung kleiner Laboratoriumstiere wie Ratten, Mäuse und Meerschweinchen geeignet ist oder ob die Bedingungen auch für Haltung und Verwendung größerer Versuchstiere, etwa Katzen oder Schweine, erfüllt sind. Dies ließe sich leicht feststellen und einwandfrei behördlich kontrollieren.

Auch für den Forscher kann man aufgrund seiner Ausbildung, dokumentiert durch Publikationen oder Kurse, einwandfrei abgrenzen, zur Durchführung welcher tierexperimenteller Versuche er qualifiziert ist. In ähnlicher Weise ist die Qualifikation eines Elektrikers für Arbeiten mit Starkstrom definiert – ohne daß er für jeden Installationsauftrag einzeln ansuchen müßte. Dieses bewährte Kontrollsystem ließe sich als praktikables, finanzierbares Modell für die Durchführung von Tierversuchen anwenden. Damit würde die behördliche Aufgabe, ähnlich der des Arbeitsinspektorates, zu einer wirksamen Kontrolltätigkeit. Gleichzeitig würde der Spielraum für den Forscher frei, der dem Aufbruch zu neuen Methoden dient, also einem Anliegen, das wir alle anstreben, nämlich der Förderung von alternativen Methoden zum Tierversuch.

Glossar

A. BUCSICS

Adrenalin	Hormon des Nebennierenmarkes, das bei Streß in die Blutbahn freigesetzt wird. Syn.: Epinephrin, Suprarenin.
Aggregation	Zusammenballung von Zellen, z. B. roten Blutkörperchen. Syn.: Agglomeration.
Alkaloide	Stickstoffhaltige Naturstoffe (meist mit komplizierter chemischer Struktur), die in vielen Pflanzen gebildet werden. Sie reagieren alkalisch, daher der Name. Beispiele: Morphin, Atropin.
Alzheimersche Krankheit	Geistiger Zerfall, der nicht im hohen Alter, sondern bereits früher, etwa zwischen 40 und 50 Jahren, auftritt.
Amniozentese	Einstich in die Fruchtwasserhöhle zwecks Gewinnung von Fruchtwasser. Dieses wird zur Erkennung bestimmter Krankheiten des ungeborenen Kindes benötigt.
Amnion	Innere, glatte, dem ungeborenen Kind zugewandte Auskleidung der Fruchthöhle. Syn.: Schafshaut.
Anabolika	Wirkstoffe, die den Stoffwechsel in Richtung Aufbau (Eiweißansatz, Wachstumsförderung, Muskelaufbau) beeinflussen. Im allgemeinen sind damit synthetische Stoffe gemeint, die den männlichen Geschlechtshormonen ähnlich sind.
Anästhesie	Unempfindlichkeit gegen Schmerz-, Temperatur- und Berührungsreize.
Analgesie	Aufhebung der Schmerzempfindung.
Analgetikum	Schmerzstillendes Mittel.
Anamnese	Vorgeschichte des Kranken.
Anastomose	Angeborene oder künstlich angelegte Verbindung zweier Hohlorgane, z. B. von Blutgefäßen.
Androgen(e)	Männliche Sexualhormone.
Anämie, perniziöse	Anämie bezeichnet Blutarmut. Die perniziöse Anämie beruht auf einer mangelnden Aufnahme von Vitamin B ₁₂ in den Körper. Ehe die Ursache bekannt war, galt die Krankheit als unheilbar, d. h. „perniziös“.
Angina pectoris, anginös	Plötzlich einsetzende Schmerzen im Brustkorbbereich infolge Unterversorgung des Herzens mit Sauerstoff. Solche Schmerzen, die mit Atemnot und Todesangst verbunden sein können, werden als „anginös“ bezeichnet.

Antagonist	Wirkstoff, dessen Wirkung gegen jene eines anderen (z. B. körpereigenen) Stoffes gerichtet ist.
Anthelminthika	Wurmmittel.
Antigen	Stoff, der im Körper eine Immun(abwehr)reaktion auslöst und mit den dabei gebildeten Produkten (z. B. Antikörpern [→],) spezifisch reagiert.
Antihistamin	Arzneimittel, das die Wirkung des im Körper bei bestimmten Erkrankungen (z. B. Allergie) freigesetzten Histamins verhindert oder abschwächt.
Antihypotonika	Mittel zur Erhöhung des krankhaft erniedrigten Blutdruckes.
Antikörper	Eiweißstoffe, die im Rahmen einer Immun(abwehr-)reaktion von speziellen Zellen gegen ein bestimmtes Antigen [→], z. B. Virusprotein, gebildet werden.
Antikonzeptiva	Empfängnisverhütende Mittel. Syn.: Kontrazeptiva.
Antiphlogistika	Mittel gegen Entzündung, im engeren Sinn für die Lokalbehandlung.
Antiserum	Serum (Blutflüssigkeit ohne Blutkörperchen), welches größere Mengen eines Antikörpers [→] enthält.
Aortenkanüle	Hohlnadel, die in die Hauptschlagader des Körpers (Aorta) eingebunden wird.
Arrosion	„Annagen“, insbesondere von Blutgefäßwänden, z. B. durch entzündliche Vorgänge.
Assay	Gehaltsbestimmung, Bestimmungsmethode.
Atherosklerose	Ablagerung von Fett an den Blutgefäßwänden, die zu Verkalkung führt („Arterienverkalkung“).
Autopsie	Leicheneröffnung zur Bestimmung der Todesursache. Syn.: Obduktion, Nekropsie.
Bioassay	Bestimmungsmethode mit einem biologischen Meßsystem, z. B. an einem isolierten Organ oder an einem ganzen Tier.
Biopsie	Entnahme von Gewebe zu Untersuchungszwecken an einem lebenden Organismus (z. B. durch Nadel-einstich oder im Rahmen einer Operation).
Biotransformation	Chemische Umwandlung von Stoffen im Körper zu wirksamen bzw. ungiftigen Verbindungen. Siehe auch „Metabolismus“.
Blocker, α -, β -	Stoffe, die das Wirksamwerden bestimmter anderer (z. B. körpereigener) Stoffe am Wirkungsort dadurch verhindern, daß sie sich am Rezeptor [→] anlagern und diesen blockieren. Z. B. verhindern die sog. β -Blocker die Wirkung des körpereigenen

	oder auch von außen zugeführten Noradrenalins und Adrenalins an den β -Rezeptoren (u. a. des Herzens).
Chemotherapie	Hemmung von Infektionserregern oder Tumorzellen im Körper durch chemische Stoffe, die aber gegen den Organismus selbst weitgehend unschädlich sind.
Chromosomenaberration	Abweichungen der normalen Chromosomenzahl (46) oder der Gestalt der Chromosomen.
Cumarine	Blutgerinnungshemmende Stoffe, die nach oraler Einnahme wirksam sind und nicht als Injektion verabreicht werden.
diaplazentar	Durch den Mutterkuchen hindurch.
Dezerebrierung	Durchtrennung des Rückenmarkes zur Ausschaltung des Gehirnes. Die Dezerebrierung wird in Narkose durchgeführt und ist eine schmerzlose Tötung des Versuchstieres.
Demenz	Geistiger Zerfall, der nicht angeboren ist.
Derivat	Chemische Verbindung, die durch Anlagerung an eine chemische Grundsubstanz hergestellt wird.
Derivatisierung	Herstellung eines Derivates, z. B. um der Grundsubstanz bestimmte erwünschte Eigenschaften zu verleihen.
Dermatologie	Lehre von der Haut und den Hautkrankheiten.
Diabetes	Im allgemeinen ist der Diabetes mellitus, d. h. die Zuckerharnruhr („Zuckerkrankheit“) gemeint, die zur Erhöhung des Blutzuckers und der Zuckerausscheidung infolge unzureichende Funktion der Inselzellen der Bauchspeicheldrüse verursacht wird. Der Diabetes insipidus (Wasserharnruhr) führt zu großen Harnmengen, z. B. infolge unzureichender Funktion des Vorderlappens der Hypophyse.
Diagnostik	Untersuchungsgang zur Erkennung von Krankheiten.
Differentialfärbung (weißer Blutkörperchen)	Die Zellen in einem Tropfen Blut werden gefärbt, um die verschiedenen Arten der weißen Blutkörperchen unterscheiden zu können.
Digitalis	Fingerhut. Aus diesen Pflanzenarten werden Wirkstoffe (Digitalisglykoside, Herzglykoside) gewonnen, die die Herzmuskelkraft fördern und daher bei Herzmuskelschwäche angewendet werden.
Diuretika	Arzneimittel, welche die Ausscheidung von Salz und Wasser aus dem Körper fördern. Sie werden auch zur Senkung des erhöhten Blutdruckes eingesetzt.

DNS (Desoxyribonukleinsäure)	Chemischer Träger der genetischen Information.
Dysfunktion (kongenitale)	Funktionelle Abnormitäten, die pränatal [→] ausgelöst werden, sich meist jedoch erst spät nach der Geburt manifestieren (ausgelöst vorwiegend in der Fetal-[→]Phase).
Ektoparasiten	Außen am Mensch oder Tier lebende tierische Schmarotzer, z. B. Flöhe.
Elektrolyt	Säuren, Basen oder Salze, die in wässriger Lösung in Ionen (geladene Teilchen) zerfallen.
elektrophysiologisch	Die elektrischen Vorgänge im Körper betreffend.
Embryo	Keim bis zum Ende der Organogenesephase [→], die beim Menschen bis zum Ende der 8. Woche nach dem Empfängnis dauert.
embryo-(feto-)toxisch	jede Art eines toxischen [→] Effektes auf den Embryo [→] oder Fetus [→].
endogen	Nicht durch äußere Einflüsse entstanden, sondern im Körper selbst entstanden oder aus einer im Körper vorhandenen Anlage hervorgegangen.
endogene Depression	Depression, die keine äußere Ursache (z. B. Unglücksfall) hat, sondern bei der eine körperliche Störung im Gehirnbereich als Ursache vermutet wird.
Endokrinologie	Lehre von der Funktion von Hormonen und den hormonbildenden (endokrinen, d. h. keinen Ausführungsgang besitzenden) Drüsen.
Endothel	Die aus einer Zellschicht bestehende, sehr glatte Auskleidung aller Blutgefäße und der serösen Körperhöhlen (Bauch- und Brusthöhle, Herzbeutel).
Enteritis	Darmentzündung, Darmkatarrh.
Enzym	Eiweißstoffe, die im lebendigen Organismus vorkommende chemische Reaktionen beschleunigen, d. h. als Katalysator fungieren. Ältere Bezeichnung: Ferment.
enzymatisch	Bezeichnet chemische Reaktionen, die mit Hilfe von Enzymen ablaufen.
Epidemiologie	Die Epidemiologie befaßt sich mit der Untersuchung der Verteilung von Krankheiten, physiologischen Variablen und sozialen Krankheitsfolgen in menschlichen Bevölkerungsgruppen sowie mit Faktoren, die diese Verteilung beeinflussen (WHO-Definition).
Erythrozyten	Rote Blutkörperchen.
Eukaryont	Organismus, in dem das Erbmateriale in einem Kern zusammengefaßt ist, der vom Rest der Zelle durch eine Kernmembran getrennt ist.

exogen	Außen entstanden, von außen eingeführt, durch äußere Ursache hervorgerufen. Gegenteil: endogen [→].
exprimieren	Ausdrücken, etwas (z. B. genetischer Information) Ausdruck verleihen.
Exsudat	Durch Entzündung bedingter Austritt von Flüssigkeit und Zellen aus Blut- oder Lymphgefäßen.
Feldtest	Untersuchung, die nicht unter klinischen [→] oder Laborbedingungen, sondern an Personen in normaler Umgebung bzw. unter den relevanten Bedingungen durchgeführt wird. Syn.: Feldstudie, Feldversuch.
Fetus	Ungeborenes ab dem Ende der Organogenese-Phase [→] bis zur Geburt.
Fibrillen	Fäserchen; faserförmige Zellbestandteile oder Zwischenzellsubstanz.
Fibrin	Faserförmiges Eiweißgerüst des Blutgerinnsels.
Fluoreszenz	Die Fähigkeit bestimmter Substanzen, nach Bestrahlung selbst Licht abzugeben (s. auch Lumineszenz). Die Wellenlänge des ausgesendeten Lichtes ist typisch für eine bestimmte Substanz. Fluoreszierende Stoffe können an andere Substanzen (z. B. Antikörper) chemisch gekoppelt werden und diese sichtbar machen.
Gametozyt	Plasmodien-(Malariaerreger-)zelle, die im Wirt (Stechmücke) männliche oder weibliche Geschlechtszellen hervorbringt.
Gaschromatographie	Verfahren zur Trennung und Nachweis von Gasen und verdampfbaren Flüssigkeiten (deren Siedepunkt unter 350°C liegt).
Gen	Funktionelle Einheit der Erbmasse bzw. Erbinformation.
Genetik	Erblehre.
Genom	Die Gesamtheit der Gene eines Individuums. Da jedes Gen (außer in den Geschlechtszellen) doppelt vorhanden ist, wird mit Genom auch der haploide (halbe) Chromosomensatz bzw. die in ihm lokalisierten Gene bezeichnet.
Gewebsnekrose	(örtlich begrenztes) Absterben von Gewebe.
Glykosid	Chemische Verbindungen, die in einer bestimmten chemischen Verknüpfung Zucker enthalten. Oft wird mit Glykosid ein Herzglykosid [→] Digitalis bezeichnet.
Gonadotropin(e)	Hormone der Hirnanhangdrüse, die die Tätigkeit der Keimdrüsen steuern.

Hämodynamik	Beschreibung der physikalischen Kräfte, die im Blutkreislauf eine Rolle spielen.
Histamin	Körpereigene Substanz, die aus der Aminosäure Histidin in Mastzellen [→] gebildet wird und bei allergischen Vorgängen aus diesen freigesetzt wird. Dadurch treten viele der typischen Beschwerden bei Allergien auf.
Histologie	Lehre von den Geweben des Körpers.
Homogenat	Feinstzerkleinertes Gewebe. Beim Homogenisieren werden die Zellbestandteile freigesetzt.
Homöopathie	Von S. HAHNEMANN aufgestellte Lehre, die zur Behandlung von Krankheiten niedrige Dosen von solchen Mitteln vorschreibt, die in höheren Dosen bei Gesunden ähnliche Erscheinungen hervorrufen.
Hybridisierung	Kreuzen; Hybridisierung bezeichnet in der Molekulargenetik die Bindung von RNS (s. Nukleinsäuren) an DNS bzw. das Einfügen fremder Gene in das Wirts-DNS.
Hypertonie	Bluthochdruck.
Hypoglykämie	Verminderung des Blutzuckers.
Hypophyse	Hirnanhangdrüse, kirschgroßes Gebilde an der Schädelbasis, welches beim Menschen aus zwei Läppen besteht. Der Vorderlappen bildet Wachstumshormon (STH), steuert die Tätigkeit verschiedener Drüsen (Schilddrüse, Nebennierenrinde, Geschlechtsdrüsen, Brustdrüse) und wird selbst vom Gehirngebiet des Hypothalamus gesteuert. Der Hinterlappen speichert und setzt bei Bedarf im Hypothalamus gebildete Hormone (Vasopressin, Oxytocin) frei. Syn.: Glandula pituitaria.
Hypophysektomie	Ausschaltung der Hypophyse.
Hypothalamus	Teil des Zwischenhirns. Hier erfolgt u. a. die koordinierte Steuerung der wichtigsten Regulationsvorgänge, z. B. der Temperatur, des Blutdruckes, der Atmung und die Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens [→].
Hypotonie	Erniedrigter Blutdruck.
Immunbiologie	Jener Zweig der Biologie, der sich mit immunologischen Phänomenen befaßt.
immunisieren	Auslösung einer Immunantwort (z. B. Bildung von Antikörpern zur Schutzwirkung vor Infektionskrankheiten) in einem Organismus durch Zuführen eines Antigens [→].
immunsuppressiv	Eigenschaft, die die Abschwächung oder Unterdrückung einer Immunantwort bewirkt.

inokulieren	Hineinbringen von infektiösem Material, z. B. in den Körper zwecks Immunisierung [→] oder in ein Kulturmedium zur Züchtung.
Immunologie	Lehre von den Erkennungs- und Abwehrmechanismen eines Organismus für körperfremde und unter gewissen Bedingungen auch körpereigene Substanzen.
<i>in situ</i>	In natürlicher Lage (des Organs innerhalb des Körpers).
<i>in vitro</i>	„Im Reagenzglas“, d. h. außerhalb des Organismus durchgeführt(er Versuch). Gegensatz: „in vivo“.
<i>in vivo</i>	An einem lebenden Organismus durchgeführt(er Versuch). Gegensatz: „in vitro“.
Infekt, Infektion	Übertragung, Haftenbleiben und Eindringen von Mikroorganismen (z. B. Pilzen, Bakterien, Viren) in einen Wirt (Pflanze, Tier, Mensch) und Vermehrung in ihm. Dies ist die Voraussetzung für die Entstehung einer Infektionskrankheit, die aber nicht zwangsläufig nach jedem Infekt auftritt.
Infusion	Einfließenlassen größerer Flüssigkeitsmengen, z. B. von Blut oder mit Traubenzucker- oder Kochsalzlösungen verdünnten Arzneimitteln, meist in eine Ve-ne. Die Infusion erfolgt im allgemeinen tropfenweise.
intaktes Tier, Ganztier	Ganztierversuche bzw. Versuche am intakten Tier bezeichnen Versuche an lebenden Tieren. Siehe auch <i>in vivo</i> [→].
intermediär	dazwischenliegend, zwischengeschaltet.
invasiv	1.) Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden, die mit einem Eingriff in den Körper verbunden sind; 2.) Wachstum in das benachbarte Gewebe hinein (bei Tumoren).
kanzerogen, karzinogen	Stoffe bzw. Faktoren, die einen Krebs verursachen können.
Kardioplegische Lösung	Bezeichnung für Pharmaka zur Erzielung eines künstlichen Herzstillstandes bei Operationen am offenen Herzen.
Katheter	Röhrenförmiges Instrument zum Einführen in Körperhöhlen, Blutgefäße o. ä., um deren Inhalt zu entleeren bzw. Substanzen hineinzubringen.
klinisch	Die Beobachtung am Patienten bzw. dessen Behandlung betreffend (im Gegensatz zu theoretischen oder experimentellen Überlegungen).

klonen, klonieren	Aufzucht einer Gruppe von Zellen mit genau definierter Erbmasse aus einer einzelnen Zelle.
Kolostrum	Die bereits während der Schwangerschaft und reichlicher in den ersten 3–5 Tagen nach der Entbindung von der Brustdrüse gebildete Vormilch, die im Laufe der nächsten zwei Wochen in die „reife“ Frauenmilch übergeht. Syn.: Kolostralmilch.
kompetitiv	Bezeichnung für die Hemmung biologischer Vorgänge durch einen Antagonisten [→]. Bei der kompetitiven Hemmung wird der Wirkstoff (z. B. Adrenalin, Vitamin K) von der Bindungsstelle oder dem Wirkungsort verdrängt (z. B. durch einen β -Blocker bzw. Cumarin) und kann daher keine Wirkung vermitteln.
kongenital	Vor der Geburt ausgelöst, bei der Geburt vorhanden.
Kontraktion	Zusammenziehung eines Muskels.
KoronargefäÙe, Koronarien	HerzkranzgefäÙe; BlutgefäÙe, die das Herz versorgen.
Leukämie	Erkrankung infolge gestörter und vermehrter Bildung von weißen Blutkörperchen.
Lumineszenz	Abgabe von Licht durch bestimmte chemische Substanzen nach Bestrahlung mit elektromagnetischen Wellen (Licht) oder mit Teilchen. Bei der Fluoreszenz [→] erfolgt die Lichtabgabe sofort nach Bestrahlung, während die Lichtabgabe über längere Zeit nach Bestrahlung als Phosphoreszenz bezeichnet wird.
Lymphosarkom	Bösartige Lymphknotenvergrößerung.
Makrophagen	Zellen, die sich amöbenähnlich bewegen, auch ins Blut übergehen können und am Abwehrkampf im Körper beteiligt sind. Syn.: Klasmatozyten, Polyblasten, Adventitiazellen, histogene Wanderzellen, ruhende Wanderzellen.
maligne	Bösartig; gemeint ist der Krankheitsverlauf.
Mamma	Brustdrüse.
Mantelproteine	Eiweißstoffe, die ein Virus umhüllen und gegen welche die Antikörper [→] gerichtet sind.
Mastzellen	Mastzellen kommen in Blut (Blutmastzellen) und im Gewebe (Gewebsmastzellen) vor. Sie enthalten histamin-[→]-, serotonin-[→]- und/oder heparinhaltige Granula (Körnchen), deren Inhalt bei bestimmten Antigen-Antikörper-Reaktionen [→] freigesetzt wird. Den Namen erhielten die Zellen, weil sie wie mit Granula „gemästet“ aussehen.

Matrix	Mutterboden, Grundsubstanz, in welchen formgebende oder andere typische Elemente eingelagert sind.
Mediator	Vermittlerstoff.
meditieren	Vermitteln.
Merozoiten	Plasmodien[→]formen, die sich ungeschlechtlich (in den roten Blutkörperchen von Malariakranken) vermehren können.
Mesenterialgefäße	Blutgefäße des Darmkröses.
Metabolismus, metabolisch	Stoffwechsel. Arzneimittel werden vorwiegend in der Leber enzymatisch zu besser ausscheidbaren Stoffwechselprodukten (Metaboliten) umgewandelt. Diese können sowohl weniger toxisch (Entgiftung) als auch toxischer (Giftung) sein.
Methylxanthine	Chemische Bezeichnung für Coffein, Theophyllin, Theobromin und ähnliche Wirkstoffe, die in Tee, Kaffee, Cola oder Kakao vorkommen bzw. therapeutisch angewendet werden.
Mikrobiologie	Lehre von den Mikroorganismen (Kleinlebewesen, z. B. Bakterien).
Mikrofilarien	Erstes Larvenstadium der Fadenwürmer, die in den Tropen durch Insekten auf den Menschen übertragen werden.
Mitralklappe	Klappe zwischen dem linken Vorhof und der linken Kammer des Herzens.
Molekularbiologie	Lehre von den molekularen Grundlagen des Lebens. Die moderne Molekularbiologie befaßt sich eingehend mit den molekularen Grundlagen der Vererbung (Molekulargenetik).
monoklonal(e) Antikörper	Antikörper, die von einem einzigen Zell-Klon [→] gebildet werden. Syn.: monoklonale Immunglobuline.
Morbus	Krankheit. Siehe unter den einzelnen Eigennamen.
Morphin	Wichtigster Wirkstoff des Schlafmohnes mit schmerzstillender und einschläfernder Wirkung. Kann zu Sucht führen, insbesondere wenn es zu Heroin weiterverarbeitet wird.
Morphologie	Lehre von den Strukturen des Körpers und deren Organen bzw. deren Form.
Myelom	Geschwulst, die vom Knochenmark ausgeht.
myokardial	Bezugnehmend auf den Herzmuskel.
neoplastisch	Neugebildet; im engeren Sinne wird damit die Tumor(Geschwulst-)bildung bezeichnet.

Nerven, periphere	Damit sind die Nervenfasern, die die einzelnen Organe des Körpers versorgen, gemeint, insbesondere im Gegensatz zum Zentralnervensystem.
Neuralgie	Schmerzen im Versorgungsgebiet eines oder mehrerer Nerven.
Neurobiologie	Biologie des zentralen und des peripheren Nervensystems.
Neuroleptika	Beruhigungsmittel, die zur Behandlung von Störungen bei Geisteskrankheiten verwendet werden. Syn.: Antipsychotika, Psycholeptika, „major tranquilizers“.
Neurotransmitter	Überträgerstoffe, die – im Gegensatz zur elektrischen Erregungsleitung innerhalb der Nervenzelle – den Impuls von einer Nervenendigung zu anderen Nerven(endigungen) oder zu den Erfolgsorganen (z. B. Muskelzellen) auf chemischem Wege weiterleiten. Beispiele: Acetylcholin, Noradrenalin [→].
Nomarsky-Interferenz-Verfahren	Eines von mehreren Verfahren zur Darstellung von Strukturen an lebendigen Zellen. Dieses Verfahren liefert plastische Bilder.
Noradrenalin	Überträgersubstanz des sympathischen Nervensystems und bestimmter Gehirnzellen. Es wird in Vesikeln (Bläschen) in den Nervenendigungen gespeichert und bei Erregung des Nerves freigesetzt. Noradrenalin kommt neben Adrenalin auch im Nebennierenmark vor. Syn.: Norepinephrin, Norarterenol.
Noxe	Schädlichkeit, krankheiterregende Ursache.
Nukleotid, Nukleinsäure	Die Nukleotide (Verbindung einer Base mit einem Zucker- und einem Phosphorsäuremolekül) bilden lange Ketten (Ribonukleinsäure – RNS und Desoxyribonukleinsäure – DNS), in denen die Reihenfolge der einzelnen Bausteine die Grundlage der genetischen Information ist.
Nukleus	Zellkern.
Ödem	Schmerzlose, nicht gerötete Schwellungen infolge Ansammlung wässriger Flüssigkeit in den Gewebespalten. Ödeme können lokalisiert (umschrieben) oder generalisiert (am ganzen Körper) auftreten. Syn.: Wassersucht, Hydrops.
Östrogene	Steroidhormone [→], die im Eierstock, Mutterkuchen und in geringeren Mengen in den Nebennieren und im Hoden gebildet werden. Sie steuern, zusammen mit den Progestagenen [→], die weibliche Reproduktion. Syn.: Follikelhormone.

onkofetal	Bezeichnung für Verbindungen (Antigene [→]), die sowohl während der (fetalen) Entwicklung als auch bei Tumorzellen nachgewiesen werden können.
Organellen	Strukturen innerhalb der Zelle, die durch Membrane abgegrenzt sind und meist eine spezielle Funktion haben. Beispiele: Mitochondrien, Chloroplasten, Zilien.
Organogenese-Phase	Phase der Embryonalentwicklung, in der die wesentlichen Organanlagen gebildet werden; Phase, in der teratogene [→] Effekte ausgelöst werden können.
Osteoporose	Mengenmäßige Verminderung von Knochengewebe bei erhaltener Knochenstruktur.
Papillarmuskel	Kegelförmige Muskelvorsprünge an den Innenwänden der Herzkammern. Sie sind durch ihre Sehnenfäden mit den Herzklappen verbunden.
parenteral	Unter Umgehung des Magen-Darm-Kanals, z. B. durch eine Injektion.
Parkinson-Krankheit	Ausfall bestimmter (dopaminhaltiger) Zellen im Zwischenhirn. Die wichtigsten Krankheitsmerkmale sind Bewegungsarmut, Steifheit der Muskulatur und Zittern.
pathogen	Krankheitserregend, krankmachend.
Pathogenese	Krankheitsentstehung.
Pathologie	Lehre von den Krankheiten (Ursachen, Entstehung, Wesen sowie den durch sie verursachten körperlichen Erscheinungen bzw. Veränderungen).
Pathophysiologie	Lehre von den krankhaften Lebensvorgängen und gestörten Funktionen im (menschlichen) Organismus.
Peptide	Verbindungen, die ebenso wie die Eiweißstoffe aus Aminosäuren bestehen, jedoch kürzer sind. Im Körper erfüllen sie vielfach Botenfunktionen (Hormone, Neurotransmitter).
perfundieren	Den Körper oder einen Teil des Körpers durchströmen, z. B. mit einer Nährflüssigkeit.
Peristaltik	Wurmförmige, fortschreitende Bewegung des Magens, des Darmes, des Samenleiters und des Ureters zur Weiterbeförderung des Inhaltes.
per os	Einnahme oder Verabreichung durch den Mund. Gegensatz: parenteral.
Pharmaka	Arzneimittel, Arzneistoffe.
Pharmakokinetik	Lehre vom Einfluß des Organismus auf Arzneistoffe: deren Aufnahme und Verteilung im Körper sowie ihr Stoffwechsel und Ausscheidung.

Pharmakologie	Arzneimittellehre.
Physiologie	Lehre von den normalen Lebensvorgängen.
Plasmodien	Malariaerreger; Gattung der Sporentierchen, welche vorwiegend rote Blutkörperchen befällt.
polyklonal	Aus mehreren Zellen abstammend. Gegenteil: monoklonal.
Potential (toxisches)	grundsätzliche Möglichkeit einer Schädigung bei ausreichend hoher Dosis (qualitativer Aspekt der Toxizität).
Potenz (toxische)	Ausmaß einer Schädigung bei einer definierten Dosis (quantitativer Aspekt der Toxizität).
pränatal	Vor der Geburt.
Progestagene	Hormone, die nach dem Eisprung im Eierstock und im Mutterkuchen gebildet werden. Sie steuern zusammen mit den Östrogenen den Regelzyklus und haben schwangerschaftserhaltende Wirkung. Syn.: Gelbkörperhormon.
Prokaryont	Organismus ohne echten Zellkern, bei dem das genetische Material nicht durch eine Kernmembran vom Rest der Zelle abgetrennt ist, z. B. Bakterien. Gegensatz: Eukaryont.
Prostaglandine	Sammelbegriff für hormonähnliche Substanzen mit vielfältiger Wirkung (z. B. bei Entzündung, Blutgerinnung, Wehenauslösung, u. a.). Sie werden aus der Arachidonsäure, einer mehrfach ungesättigten Fettsäure, in allen Organen gebildet.
Proteinbindungsassay	Bestimmungsmethode, die auf die Bindung an Eiweißstoffe beruht.
Proto-Onkogene	Vorläufer von Onkogenen [→], d. h. Faktoren, die erst durch Einwirkung anderer Faktoren Tumorbildung auslösen (können).
psychotrop	Auf die geistigen Vorgänge wirkend (z. B. Psychopharmaka oder Alkohol).
Radio-chemische Methoden	Nachweismethoden, die radioaktiv markierte Substanzen benützen.
Radioimmunoassay	In-vitro-Bestimmungsmethode, die auf eine Antigen-Antikörper-Reaktion [→] unter Verwendung eines radioaktiv markierten Antigens beruht.
Reagens	Für eine chemische Reaktion benötigte Substanz; Prüfungsmittel, welches die Anwesenheit eines anderen Stoffes erkennbar macht.
Reaktionspotential	Maß für die Bereitschaft chemischer Stoffe, an chemischen Reaktionen teilzunehmen.
Relaxation	Erschlaffung eines Muskels; Entspannung.

reproduktionstoxisch	Jede Art eines toxischen Effektes auf das Reproduktions-Verhalten (bei Säugetieren und speziell dem Menschen).
Rezeptor α -, β -	Derjenige Zellbestandteil, wo ein Wirkstoff gebunden und erkannt wird und somit eine Wirkung auslösen kann. Viele Arzneimittel und körpereigene Stoffe, z. B. Adrenalin und Noradrenalin, wirken durch Bindung an einem Rezeptor. Für die letztgenannten Stoffe gibt es mehrere Rezeptorarten, die mit α und β bezeichnet werden.
Schizonten	Lebensstadium von Malariaerregern, die meist in Merozoiten [→] zerfallen.
Schizophrenie	Spaltungsirresein; endogene [→] Geisteskrankheit unbekannter Ursache.
Schock, anaphylaktischer	Zusammenbrechen des peripheren Kreislaufs mit Mangel durchblutung der kleinsten Blutgefäße. Der anaphylaktische Schock wird durch eine Antigen-Antikörper-[→]Reaktion ausgelöst.
Screening	„Durchsieben“, d. h. serienweise (Vor-)Untersuchung einer Reihe von Substanzen oder einer Personengruppe auf erwünschte oder unerwünschte Wirkungen bzw. Erfassung von Krankheitsvorstadien.
Sekretion	Absonderung. Diese kann nach außen erfolgen, wie z. B. bei den Drüsen mit Ausführungsgang, oder nach innen, wie bei den hormonbildenden Drüsen.
Sensibilisierung	Antikörper-[→]bildung nach Antigen[→]kontakt.
sequenzieren	Ermittlung der Reihenfolge der Bausteine, z. B. von Peptiden [→], Proteinen oder DNS [→].
Serotonin	Mediator- und Transmitterstoff. Vorkommen: Darmschleimhaut, Blutplättchen, Teilen des Gehirns und bestimmten Darmtumoren. Die Bestimmung von Serotonin-Stoffwechselprodukten im Harn wird daher zur Erkennung dieser Tumore herangezogen. Syn.: 5-Hydroxytryptamin.
Sisterchromatid-Exchange	Austausch von Chromosomenteilen nach geringgradiger Schädigung des Erbmaterials.
Sklerose	Krankhafte Verhärtung eines Organs.
Spasmolytikum	Krampf lösendes Mittel.
Sporozoite	Infektionsstadium von Sporentierchen, z. B. von Malaria- oder Toxoplasma-Erregern.
Steroid-Hormon	Hormone mit einem bestimmten chemischen Grundgerüst. Zu den Steroidhormonen gehören die Hormone der Geschlechtsdrüsen und der Nebennierenrinde.

Substitutionstherapie	Behandlung einer Krankheit durch Ersatz von fehlenden, normalerweise im Körper vorkommenden Substanzen, z.B. der Schilddrüsenunterfunktion durch Einnahme von Schilddrüsenhormon.
suppressive Therapie	Behandlung einer Krankheit durch eine Maßnahme, welche die Krankheitserscheinungen unterdrückt, nicht aber die Grundursache eliminiert.
Synthese-Serie	Eine Reihe von ähnlichen chemischen Verbindungen, die aus derselben Ausgangssubstanz hergestellt werden.
synthetisieren	Künstliche Herstellung einer chemischen Verbindung aus Elementen oder einfacheren Stoffen.
Szintigraphie	Die Darstellung von Körperteilen durch Registrierung der Gammastrahlen von radioaktiven Verbindungen, welche von außen zugeführt werden und sich in dem betreffenden Organ anreichern.
teratogen	Fähigkeit eines Agens zur Auslösung kongenitaler [→], grob-struktureller Abnormitäten (kongenitale Fehlbildungen oder „Mißbildungen“) bei ausreichender Dosis; beinhaltet nicht die Induktion von Dysfunktionen [→].
Teratologie	Lehre von den Mißbildungen.
Therapeutikum	Mittel zur Behandlung von Krankheiten.
Thrombose	Gerinnung von Blut innerhalb von Blutgefäßen eines Lebenden.
Thrombozyten	Blutplättchen.
toxisch	Giftig.
Trachea	Luftröhre.
Traumatisation	Zufügung von Verletzungen.
Tumor-Initiation	Erster Schritt der Tumorauslösung.
-Promotion	Unterstützung der Tumorentstehung.
-Progression	Fortschreiten und Ausbreitung eines Tumors.
Tunnelproteine	Eiweißstoffe, die in der äußeren Zellmembran vorkommen und deren Durchlässigkeit für Moleküle und Ionen regeln.
Validierung	Überzeugender Nachweis der Aussagefähigkeit einer neuen Methode; vorzugsweise ausgewertet (vergleichend) mit Substanzen von <i>unbekannter</i> Wirkung oder mit (chemisch sehr ähnlichen) Substanzpaaren (mit entsprechender „positiver“ bzw. „negativer“ Wirkung).
Vasopressin	Vom Hinterlappen der Hypophyse [→] gebildetes Hormon, das an der Regelung des Wasser- und Salz-

	haushaltes beteiligt ist. Der Name beruht auf die starke Blutdruckerhöhung, die große Menge des von außen zugeführten Hormons hervorrufen können.
Vektor	Bezeichnung für krankheitsübertragende Insekten, im weiteren Sinne auch für andere Weg der Krankheitsübertragung.
Virologie	Lehre von den Viren.
Vivisektion	„Aufschneiden von Lebendigen“, d. h. ohne Betäubung. An Tieren wurde diese Methode vor der Erfindung der Narkose unter Verwendung muskellähmender Mittel durchgeführt; heute ist sie ethisch nicht vertretbar.
Vorhofmuskel	Muskel des Herzvorhofes.
Vorhofseptum	Scheidewand zwischen dem rechten und dem linken Herzvorhof.
Zellfraktion	Durch Auftrennung eines Homogenates [→] gewonnenes Material, das aus mehr oder minder einheitlichen Zellbausteinen besteht.
Zellphysiologie	Lehre von den normalen Lebensvorgängen der Zelle.
Zellulärpathologie	Lehre von den krankhaften Veränderungen in der Zelle.
Zentralnervensystem	Gehirn und Rückenmark; Gegensatz: periphere Nerven.
Zonulolyse, Zonulafasern	Die Zonulafasern bilden die Aufhängung der Augenlinse. Bei der (enzymatischen) Zonulolyse werden diese Fasern mit einem Enzym angedaut, was eine schonende Entfernung der Augenlinse beim grauen Star ermöglicht.
zytostatisch	Das Zellwachstum und die Zellvermehrung hemmend. Die Bezeichnung wird für Medikamente, die bei der Krebsbehandlung eingesetzt werden, gebraucht.
zytotoxisch	Zellschädigend.

Literatur

Dorland's Illustrated Medical Dictionary 24th Ed. Saunders, Philadelphia
 Psyhyrembel, Klinisches Wörterbuch 255. Aufl. W. de Gruyter, Berlin 1986

Sachverzeichnis

- A**
Acetylsalicylsäure 100
ACTH 132, 201
Affen 41, 72f., 76, 147, 227, 263
Aflatoxin 61, 149
AIDS 182, 190, 263
Allergie 11, 18, 52, 182
Alzheimersche Krankheit 206f., 266
Ames-Test 49, 96, 151
Analgetika 12, 30, 82, 266
Anaphylaktische Reaktion s.
 anaphylaktischer Schock
Anaphylaktischer Schock 11, 19, 278
Angina pectoris 37, 103, 266
Antagonisten 11, 267
Antibiotika 31 ff.
Antidepressiva 12
Antigen 172, 179, 189, 267
Antigen-Antikörper-Reaktion 11
Antihistamine 11, 267
Antikörper 89, 179, 182, 267
– monoklonale 174, 185f., 274
Antipsychotika 12
Arzneimittelentwicklung 34, 82
Arzneimittelsicherheit 33, 45 ff.
Autoimmunerkrankungen 182 f.
Avermectine 32, 220
- B**
Benzodiazepine 200
Beri-Beri 14
Beta-Rezeptoren, Beta-Blocker 37f.,
 267
Betriebsstättengenehmigungen 265
Bioassay 82, 130, 267
Biotransformation 50, 267
Blutdruck 8, 23, 25f., 80, 140
Blutgefäße, isolierte 137
Blutgerinnung 13, 101, 235
Bluthochdruck (Hypertonie) 18, 23,
 26, 35 ff., 75, 104, 237, 271
Blutzucker 131
Bromokryptin 31
- C**
Carragenin 212, 219
Catgut 85
Chemoimmuntherapeutika 173 f.
Chemoprophylaxe 141
Chemotherapie 141 f., 169, 229, 268
Chinin 17, 144
Cholesterinstoffwechsel 189
Chromosomenaberration 49, 268
Computer, Computersimulation 114,
 123 f., 140, 190
Contergan 24
Corticosteroide, Cortison 30, 84, 127 f.,
 130, 183, 187 f., 224
Curare 26, 104
- D**
Darm, isolierter 81
Datenbanken 113 f.
Depression 206
Diabetes 15, 129, 268
Diethylstilböstrol (DES) 150
Digitalis (s. auch Herzglykoside) 22,
 30, 33, 268
Diuretika 35–37, 268
Dopamin, l-DOPA 10, 206 f.
Draize-Test 53 f., 66, 118
- E**
ELISA 134
Embryo 67, 195, 269
Embryotoxisch/fetotoxisch 48, 62, 77,
 192, 269
Empfängnisverhütung, Kontrazeptiva
 129 f., 267
Endokrinologie 128, 269
Endoskopie 232
Endothelzellen 138, 236, 269
Enteritis 216, 269
Entgiftung 50
Epidemiologie 61, 269
Ergänzungsmethoden 39, 41
Ethik 45, 240, 263
Ethopharmakologie 200

- Fingerhut** (s. auch Digitalis) 22, 110
Flußblindheit (Onchozerkose) 32, 220
Forschungsfonds 6
Froschherz 8, 33, 76, 81
- Gefäßnähte** 227
Gelbkörper 129 f.
Gelenkentzündungen 212
Generationsstudien 193
Genetische Defekte 18
Genotoxizität 58, 60, 68, 151 f.
Gewebekulturen 79
Giftung 50
Gleichheitsprinzip 160
Grastetanie 218
Grenzwertprinzip 55, 60
Grundlagenforschung 73, 82, 249
Güterabwägung 163 f., 247
- Haut- und Augenreizwirkungen** 62, 66
HCG (human chorionic gonadotropine) 130, 185 f.
Helfer-T-Zellen 181
Heparin 13
Herz 81
 – isoliertes 81, 135 ff.
Herz-Lungen-Maschine 235
Herzchirurgie 234
Herzglykoside (Digitalis) 40, 76, 137
Herzinsuffizienz 35
Herzmuskelzelle 94, 99
Herzschrittmacher 233
HET-CAM-Test 119
Hirnfunktionen 203
Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) 122
Homogenate 138, 271
Hormonbestimmungen, biologische 131
Hormone 128 ff., 188, 223
Hühnerembryonen 77
Humangewebe 87 f.
Hunde 7 f., 12, 16, 37, 39, 41, 73, 76 f., 235, 243
Hybridome 186
Hydra-Test 78
- Immunisierung, passive** 215, 271
Immunmodulation 182
Immunologie 165, 177 ff., 273
- Immunsystem** 178, 182
Immuntoxizität 68
Immunzellen 179
Impfstoffe 98, 147, 177, 215
Industriechemikalien 54, 65
Infektion 17, 142, 272
Infektionskrankheiten 110, 140, 178
Informatisation 112
Inhalationstoxizität 66
Innovation in der Chemie 56
Insulin 15, 23, 29, 84, 131, 226, 244
Interferon 99, 172, 183
Interleukin 172, 183
Ivermectin 220
- Jodmangel** 127
- Kalomel** 21
Kaninchen 7, 12, 17, 39, 41, 75 ff., 131, 138
Kanzerogenität 49, 53, 58, 68 f., 97, 149, 165, 167, 272
Kastration 129
Katze(n) 7, 21, 39, 73, 104
Katzenleukämie 216
Killer-T-Zellen 173, 179
Klinische Prüfung 45
Klonierung 187, 273
Kontrolle von Tierversuchen 241, 265
Konzentration einer Prüfsubstanz 54
Körperpflegemittel, Kosmetika 51, 65, 76, 119, 241
Krebs (s. auch Tumor) 148 ff.
Kunstherz 237
- Laboratoriumstier** (s. auch Versuchstier) 7, 47 f., 61, 63
LD₅₀ 17, 65, 116 f.
Lebertoxizität 53
Leichenhaut 120
Leidensfähigkeit 247
Leukotriene 137
Lippenstift 51
Lithium 199
Lokalanästhetika 29
Lungenreifung 238
Lymphozyten 173 f., 179, 181, 189
- MAK** (Maximale Arbeitsplatzkonzentration) 54, 59

- Malaria 17, 144ff.
 Materialuntersuchungen 232
 Maul- und Klauenseuche 217
 Meerschweinchen 18, 33, 76f., 83, 86,
 111, 227
 Membranpräparationen 205, 207, 213
 Metabolismus 40, 274
 Mikrochirurgie 231
 Milchfieber 218
 Minimata-Disease 21
 Morphin 12, 29, 82, 209, 274
 Morphin-Entzugssyndrom 227
 Muskelrelaxantien 26
 Mutagenität 53, 58, 64, 68, 167
 Mutation 151, 155, 193
- Nacktmaus 154f., 170f., 175
 Nährmedien 81, 98
 Nahtmaterialien, chirurgische 231
 Narkose 22, 27, 212, 220, 227, 229f.,
 254
 Nebennierenrinde (s. auch
 Corticosteroide) 188, 223
 Nervenzellen, isolierte 7, 32
 Neurotoxizität, Neurotoxine 67, 203
 Neurotransmitter (s. auch
 Überträgersubstanz) 8, 10, 76, 123,
 135, 220, 275
 Nitrosamine 150
 non toxic effect level (NTEL) 48
 Nutztiere, landwirtschaftliche 72
- O**bduktion 87f., 91, 267
 Onkogene 155f.
 Operation 87f., 90f.
 Organe, isolierte 2, 32, 39, 79, 81, 132,
 137
 – von Schlachttieren 86
 Organentnahme 90
 Organkulturen 98
- P**arasitenbekämpfung 219
 Parkinsonsche Krankheit
 (Schüttellähmung) 10, 206, 276
 Penicillin 16, 27, 29, 31f., 48, 105
 personal licence 250
 Pharmakodynamik 50
 Pharmakokinetik 46, 50, 277
 Präklinische Untersuchungen 46
 Pränatale Diagnose 89
 – Entwicklung 67, 191
- Probanden, freiwillige 47, 213
 Projektlizenz 250
 Prostaglandine 101, 187, 219, 277
 Prothrombin 13
 Psychopharmaka 200
- Q**uick-Test 13
- R**achitis 15
 Radioimmunassay (RIA) 16, 122, 133,
 277
 Radioimmunszintigraphie 175, 232
 Rattenvertilgungsmittel 13
 Reaktivität, chemische 56, 278
 Reproduktionstoxizität 67, 193, 195,
 278
 Rezeptoren 32, 278
- Samenleiter, isolierter 82
 Schädlinge 72
 Schimpanse 190, 199
 Schizophrenie 206, 208, 278
 Schlachthofabfälle 84
 Schmerz 161, 163, 208ff., 247f.
 Schutzanspruch 72
 Schwangerschaftstest 131, 185f.
 Schwangerschaftshochdruck 237
 Schweine 41, 75f., 138, 222ff.
 Screening 31, 65, 279
 Seelenwanderungslehre 157
 Selbstversuche 233
 Sicherheitsuntersuchungen 17, 76, 120,
 143, 241
 Simulierung 74f.
 Sisterchromatidexchange 49, 278
 Sozialbindung 72
 Spasmolytische Wirkung 12, 278
 Standardsubstanz 47, 131
 Stereotypien 222
 Streptomycin 32
 Streß 27, 222, 224
 Substitutionstherapie 16, 207, 279
 Sulfonamid 22, 35
- T**abus 95
 Teratogen 67, 77f., 195, 279
 Therapeutischer Index 17
 Thromboseprophylaxe 13, 101
 Tierhaltung 215, 222, 252, 257, 261
 – artgerechte 257

- Tiermedizin 214
 Tiernarkose 220
 Tierschutzgesetz 159, 250 f.
 Tierversuch (Definition) 246
 Tierversuchsgesetze 244 f., 249 ff.
 Tötung zu Versuchszwecken 250
 Toxikologie 44 ff., 58 ff., 62 ff., 116 ff.,
 152, 194
 Toxizität 31, 48 f., 62, 66
 – akute 62, 65
 – chronische 62 f., 63
 – spezielle 62, 66
 Toxizitätsprüfung 74, 143, 261
 Tranquilizer 105, 221
 Transformation 68, 97, 151, 165, 167
 Transplantation 182, 237
 TRK (Technische Richtkonzentration)
 60
 Tuberkulose 217
 Tumorentstehung 49, 182
 Tumormunologie 166
 Tumormuntherapeutika 171
 Tumorlokalisierung 89
 Tumormaterial, menschliches 169
 Tumornekrosisfaktoren 172
 Tumorpromovierende Wirkungen 152
 Tumor-Stammzell-Assay 154
 Tumorthherapie 154, 168 f., 172 ff.
 Tumorzellen 66, 98
 Tumorzellgifte (Zytostatika) 168
 Tumorzellverpflanzungen 163
 Überempfindlichkeit (s. auch Allergie)
 11, 182
 Überträgersubstanz (s. auch
 Neurotransmitter) 202 f., 206, 209,
 213
 Vasopressin 18, 223, 280
 Vergiftungen, akute 63
 Verhalten 200, 211, 222 ff.
 Versuchstieranlagen 255
 Versuchstierkosten 41, 42
 Versuchstierkunde, Gesellschaft (GV-
 Solas) 258
 Verträglichkeitsprüfungen 48, 164
 Vivisektion 225, 229, 243, 280
 Volkswirtschaft 43
 Wiederherstellungschirurgie 233
 Wiederholungsversuch 39
 Wirbeltiere, niedere 76
 Wirksamkeit, therapeutische 46
 Wirksamkeitsprüfung 47, 170
 Zellen, isolierte 138 f.
 zellfreie Modelle 48
 Zellkultur 62 ff., 86, 88, 92, 95 ff.,
 118 ff., 205, 213, 235, 237
 Ziegen- und Schafpocken 217
 Zytostatika 154 f., 168 f., 280

Williams/Wilson

Methoden der Biochemie

2., bearbeitete und verbesserte Auflage
1984. 379 Seiten, 80 Abbildungen, 27 Tabellen
〈flexibles Taschenbuch〉 DM 29,80

Hadorn/Wehner

Allgemeine Zoologie

21., unveränderte Auflage
1986. 561 Seiten, 285 Abbildungen, 12 Tabellen
〈flexibles Taschenbuch〉 DM 19,80

Vollmer/Franz

Chemische Produkte im Alltag

Essen und Trinken, Gesundheit und Körperpflege, Reinigung,
Düngung und Schädlingsbekämpfung
1985. 480 Seiten, 39 Abbildungen, 71 Tabellen + 6 Übersichten
〈flexibles Taschenbuch〉 DM 22,80

Fleischer

Dia-Vorträge

Planung, Gestaltung, Durchführung
1986. 183 Seiten, 61 Abbildungen
〈flexibles Taschenbuch〉 DM 29,80

Preisänderungen vorbehalten



Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

Lembeck/Ochsenfahrt

Das 1 × 1 des Rezeptierens

7., neubearbeitete und erweiterte Auflage

1985. 176 Seiten, 30 Abbildungen

⟨flexibles Taschenbuch⟩ DM 18,80

Tausk/Thijssen/van Wimersma/Greidanus

Pharmakologie der Hormone

4., neubearbeitete Auflage

1986. 329 Seiten, 113 Abbildungen, 5 Tabellen

⟨flexibles Taschenbuch⟩ DM 29,80

Hoffmann/Faust

Psychische Störungen durch Arzneimittel

1983. 118 Seiten, 3 Abbildungen, 11 Tafeln, 6 Tabellen

⟨flexibles Taschenbuch⟩ DM 14,80

Pöch/Juan

Allgemeine Pharmakodynamik

Eine Einführung für Pharmazeuten und Mediziner

1985. 118 Seiten, 44 Abbildungen, 9 Tabellen

⟨flexibles Taschenbuch⟩ DM 14,80

Preisänderungen vorbehalten



Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

Tierversuche sollen eingeschränkt werden, so fordern es die Tierversuchsgegner. Statt dessen sollen neue Methoden eingesetzt werden. Wie aber lassen sich „Alternativen zum Tierversuch“ wissenschaftlich gesichert praktizieren?

Wissenschaftler aus verschiedenen europäischen Ländern verfaßten diese gut lesbare und allgemeinverständliche Schrift über verschiedene Gebiete der medizinischen und biologischen Forschung. Dabei zeigte sich: Während bei Hormonbestimmungen die Tierversuche durch physikochemische Methoden abgelöst werden konnten, lassen sich andere Versuche (z. B. in Toxikologie, Kreislauf- oder Krebsforschung) nicht durch Alternativen ersetzen.

Die gebotenen Informationen tragen dazu bei, bisherige Mißverständnisse zu klären.

Thieme **Seit**
schaftt
Wissen **1886**

ISBN 3 13 711301 6