Evaluation von genehmigten tierexperimentellen Versuchsvorhaben in Bezug auf das Forschungsziel, den wissenschaftlichen Nutzen und die medizinische Relevanz

Toni Lindl[1], Ingrid Weichenmeier[1], Dirk Labahn[2], Franz P. Gruber[3] und Manfred Völkel[4]
[1]Institut für angewandte Zellkultur, D-München, , [2]Universität D-Erlangen, [3]FFVFF, CH-Zürich, [4]D-Igensdorf

Zusammenfassung
In Fortsetzung der Studie zur Belastung von Versuchstieren (Völkel und Labahn, 1997) wurde untersucht, inwieweit Ergebnisse aus beantragten und genehmigten Versuchsvorhaben veröffentlicht und welche medizinischen Erkenntnisse publiziert worden sind. Herangezogen wurden alle genehmigten Anträge (51) der Jahre 1991 bis 1993 einer Tierversuchskommission. Unser Vorhaben war es herauszufinden, in wie weit das propagierte Versuchsziel des wissenschaftlichen Antrags erreicht wurde.
Die Evaluation erfolgte in zwei Abschnitten:
Erstens wurde die Belastung der Versuchstiere mit den Angaben der Antragsteller verglichen.
Zweitens wurde untersucht, ob die Projekte tatsächlich zu wissenschaftlich weiterführenden Ergebnissen führten.
Es wurde eine vierstufige Einteilung der Ergebnisse vorgenommen:
0: Ergebnis unbekannt; es wurden keine entsprechenden Publikationen gefunden, bzw. die Vorhaben wurden nicht durchgeführt, bzw. führten zu keinen Ergebnissen.
1: Ziel wurde nicht erreicht.
2: Ziel wurde nur teilweise erreicht.
3: Ziel wurde erreicht.
Nicht untersucht wurde, ob die gefundenen Ergebnisse in für den Menschen relevanten Therapien o. ä. umgesetzt worden sind.
Die Stufe 3 der Ergebnisskala wurde nur in einem Drittel aller Anträge erreicht. Bei den Projekten oder Versuchsvorhaben, welche die Antragsteller selbst der Grundlagenforschung zugeordnet hatten, ergab sich ein höherer Prozentsatz mit Zuordnung zur Stufe 3 (ca. 60%).

Weitere Ergebnisse der Evaluation:
1. Die beschriebenen Belastungen der Versuchstiere sind prospektiv betrachtet, in zwei Drittel der Anträge als zu niedrig bewertet worden, wobei als Vergleichsbasis der Schweizer Belastungskatalog diente.
2. In einigen Fällen führten negative Ergebnisse der Tierversuche trotzdem zu einer erfolgreichen Anwendung am Menschen.
3. Untersuchungen, die zur Stufe drei führten, wurden überwiegend an Mäusen und Ratten durchgeführt.
4. Es wird dargestellt, für welchen Personenkreis eine Ausnahmegenehmigung zur selbständigen Durchführung von Tierversuchen beantragt wurde und für welche Eingriffe diese Ausnahmen galten.
5. Einzelergebnisse aus den evaluierten Studien und deren wissenschaftliche Interpretation werden durch die Autoren näher beleuchtet.
Die Argumentation, dass neue Medikamente, neue Operationstechniken und neue Implantatmaterialien vor dem Einsatz am Menschen erst im Tierversuch getestet werden müssen, wird mit dieser Studie kritisch hinterfragt und kann an einigen Versuchsvorhaben als nicht stichhaltig widerlegt werden.

Summary: Evaluation of authorised experiments on laboratory animals with regard to the following frame of reference: The aim of the research to be carried out, its scientific usefulness and its medical relevance.
As a follow-up to our recent study about the suffering of laboratory animals in experiments, we investigated if results obtained from animal experiments performed in accordance with the German animal welfare act were published, and if these led to consequences in the medical field, especially in published medical literature.
According to the German animal welfare act animal experiments must be applied for at a local ethics committee which approves these experiments. All applications (51) made between 1991 and 1993 were examined in co-operation with some of the authors and the authorities.
The follow-up procedures were split into two parts:
First the declared aims of the proposals were evaluated against the applicants' own arguments with regard to the pain suffered by the animals. Secondly, it was evaluated if these proposals led to relevant publications in the scientific literature and if these results led to improvements in respective fields of research.
A ranking was established from zero (no results were published within 8 years) to three (all the proposed goals were effectively reached and published). Only one third of the proposals reached grade three, and in nearly 40% of the proposals either no relevant publications were found or these proposals were never realised.

Differentiation of the research in applied and basic research revealed that basic research per se results in a much higher percentage of grade three (over 56%). No research was done whether or not the scientific findings were applied to humans.

Further details were evaluated:
1. In comparison to regulations proposed by the Swiss Veterinarian Inspectorate (BVET), in nearly 60% of the cases the suffering of the animals was underestimated.
2. In some cases despite negative results in animal experiments this research led to successful application in the treatment of human diseases.
3. The research leading to grade three was predominantly done on mice and rats.
4. An evaluation of the competence of persons performing experiments was made with respect to legislation. Exceptions to these rules were investigated.
5. Some particular results obtained by the authors as well as their scientific argumentation were evaluated by comparison with all the information available in the current literature and in the light of ethical considerations.
We came to the conclusion that all argumentations and justifications to perform animal experiments for the exploration of new drugs, new surgical techniques and new biomaterials must be evaluated and justified much better before any animal experiment can be started.

Keywords: animal experiments, evaluation, suffering, ethical aspects

1 Einleitung

Tierversuche dürfen nur durchgeführt werden, wenn sie einem in § 7 des Deutschen Tierschutzgesetzes (DTSchG) näher bestimmten Forschungsvorhaben dienen und für diesen Zweck unerlässlich sind.

In einer vorausgegangenen Studie (Völkel und Labahn, 1997) wurde eine randomisierte Anzahl von Anträgen untersucht, die in einer Tierversuchskommission nach § 15 Abs. 1 (DTSchG) beraten und von den zuständigen Behörden genehmigt wurde. Es wurde u.a. aufgezeigt, dass Antragsteller die Wahl der Tierart und somit die Relevanz für den Menschen mit einem Mischsystem von Standardformulierungen darlegen (z.B. „die gesamte Literatur beruht auf dieser Tierart" oder „wir haben die meiste Erfahrung mit dieser Tierart"). Schon daraus konnte gefolgert werden, dass bei mangelnder Plausibilität und Aussagekraft Forscher Gefahr laufen, Erkenntnisse vor allem aufgrund von Zufallstreffern zu gewinnen. So forderte Roman Kolar in einer kürzlich veröffentlichten Publikation über die Abwägung der ethischen Vertretbarkeit von Tierversuchen (Kolar, 2000) eine Qualitäts- und Erfolgskontrolle der eingereichten Vorhaben, die bisher weder auf der nationalen noch auf der EU-Ebene im Hinblick z.B. auf die Belastung der Versuchstiere auch nur ansatzweise durchgeführt wird.

Dieser Forderung nach Erfolgskontrolle sind wir in der nachfolgenden Studie exemplarisch nachgegangen und haben dabei die publizierten Ergebnisse aus den durchgeführten Versuchen in Relation zu den in den Anträgen gemachten Angaben bzw. Zielen verglichen.

2 Methodik

Es wurden 51 Forschungsvorhaben untersucht; das sind alle Tierversuchsanträge, die in einer Tierversuchskommission im Zeitraum von drei Jahren (1991-1993) zur Beratung eingereicht und genehmigt wurden und die bereits abgeschlossen waren (siehe auch Rusche, 1997).

Anhand dieser Versuchsvorhaben wurde ermittelt, wie die Belastung der Tiere nach dem Schweizer Belastungskatalog (Bundesamt für Veterinärwesen, 1994) prospektiv einzustufen ist. Die Begründung für die gewählte Tierart wurde an Hand der Aussagen der Antragsteller hinterfragt (Völkel und Labahn, 1997). Weiter wurde die ethische Rechtfertigung untersucht - je schwerer der Eingriff zu Lasten der Versuchstiere wiegt, desto größer muss das Gewicht der ihn legitimierenden Gründe sein (Lorz und Metzger, 1999; TVT ,1997; Teutsch, 1994; Labahn und Völkel, 1997).

Alle Vorhabensleiter erhielten jetzt (d.h. 6-8 Jahre nach der Bewilligungserteilung) einen Fragebogen zugesandt. In diesem wurde abgefragt ob

- der genehmigte Antrag durchgeführt worden war
- eine Förderung des Projektes stattgefunden hatte
- der Antrag ohne Änderung durchgeführt worden war
- ergänzende Untersuchungen beantragt worden waren
- eine Erhöhung der Tierzahl beantragt worden war
- das Tierversuchsvorhaben bzw. die Fragestellung nach Meinung der Verfasser erfolgreich beantwortet werden konnte
- Ersatz-, Ergänzungs- und *in vitro*-Modelle in Zusammenhang mit dem Versuchsvorhaben eingesetzt worden waren.

  Weiter wurde ermittelt, welchem Beruf die Leiter der Versuchsvorhaben zuzuordnen sind und für welche Personen ohne entsprechendes Hochschulstudium eine Ausnahmegenehmigung beantragt wurde, um bei Versuchsdurchführung Eingriffe vornehmen zu können.

Mit ausgewählten Suchbegriffen (*keywords*) und den Namen der Antragsteller bzw. Leiter oder stellvertretenden Versuchsleiter wurde aufgrund von recherchierten Publikationen (MEDLINE u.a. Datenbanken, Dissertationen und Habilitationen) ermittelt, inwieweit der im Antrag in Aussicht gestellte Erkenntnisgewinn erzielt werden konnte.

Dabei wurde die Einteilung gemäss Tabelle 1 in Zielerreichungsgrade vorgenommen.

Weiterhin wurde untersucht, ob die Autoren in diesen Publikationen Aussagen in Bezug auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen, über die tatsächliche Belastung der Tiere und die ethische Vertretbarkeit, bzw. über eingesetzte Alternativmethoden und eigene kritische Anmerkungen machten. Abschließend wurde noch der erreichte Erkenntnisgewinn der Belastung der Versuchstiere gegenübergestellt.

3 Ergebnisse

Von den 51 angeschriebenen Wissenschaftlern haben nur 21 geantwortet (siehe auch Rusche, 1997). Darunter fanden sich acht nichtssagende oder falschausge-

Tab. 1: Einteilung der Zielerreichungsgrade

Skala	Definition	Erläuterungen
0	Ergebnis unbekannt	- es wurde bei DIMDI, MEDLINE, etc. weder eine Publikation noch wurde eine Dissertations- bzw. Habilitationsschrift gefunden, weil - der Versuch vermutlich nicht durchgeführt wurde oder - der erzielte Erkenntnisgewinn für bedeutungslos gehalten wurde, so dass er nicht publiziert wurde
1	Ziel nicht erreicht	- der gewonnene Erkenntnisgewinn war zu gering bzw. war bei Antragstellung bereits durch frühere Publikationen bekannt - im Vergleich mit den im Antrag formulierten Zielen konnten relevante Fragen auch partiell nicht beantwortet werden
2	Ziel teilweise erreicht	- eine wesentliche Fragestellung konnte im Vergleich mit den im Antrag-formulierten Zielen am Tiermodell beantwortet werden
3	Ziel erreicht	- alle im Antrag als wesentlich genannten Versuchsziele wurden am Tiermodell erreicht. Dabei wurde nicht weiter verfolgt, ob die im Tierversuch gewonnenen Erkenntnisse z.B. in Bezug auf die im Antrag in Aussicht gestellten neuen Therapieversprechen für den Menschen auch umgesetzt werden konnten

füllte Bögen. 13 Vorhabensleiter fügten eine Literaturliste bei, jedoch war ein erheblicher Prozentsatz (60%) der Antworten darunter, die keinerlei Bezug zu den gestellten Anträgen erkennen ließ. 14 haben die Fragestellung, ob das Versuchsziel ihrer Meinung nach ganz oder teilweise erreicht werden konnte, mit Ja beantwortet. Jedoch konnten nach unserem Einteilungssystem nur 7 von ihnen der Stufe 3 zugeordnet werden. Teilweise wurde Literatur zitiert, die vor der Antragstellung publiziert wurde, bzw. die gemachten Angaben waren unzutreffend.

3.1 Zuordnung der Versuchsvorhaben

In Tabelle 2 sind die 51 genehmigten Projekte den Zielerreichungsgraden 0-3 gemäß der in Tabelle 1 unterschiedenen Merkmalen zugeordnet.

Von den 35 der nicht der Grundlagenforschung zugeordneten Versuchsvorhaben haben nur 8 das erhoffte Ziel erreicht, während neun von den 16 Grundlagenforschungsvorhaben weitgehend erfolgreich waren.

20 genehmigte Versuchsvorhaben blieben ohne jede Folge. Sie wurden entweder nicht durchgeführt, oder die Ergebnisse waren nicht publikationswürdig. Bei weiteren 8 Anträgen wurden Ergebnisse zwar publiziert, jedoch konnten diese nur dem Zielerreichungsgrad 1 (siehe Tabelle 1) zugeordnet werden.

Von den 16 der Grundlagenforschung zugeordneten Vorhaben waren immerhin 12 den Zielerreichungsgraden 2 und 3 zuzuordnen, während von den 35 Vorhaben der angewandten Forschung nur 11 Anträge in dieser Kategorie zu finden sind.

Bei den Zielerreichungsgraden 1 und 3 sind die Unterschiede zwischen Grundlagenforschung und angewandter Forschung besonders deutlich.

Zwei willkürlich ausgewählte Ergebnisse aus dem Bereich der humanrelevanten Grundlagenforschung mit Zielerreichungsgrad 3 und mit nicht unerheblicher Belastung (Schweregrad 2) sollen als Beispiele genannt werden:

Ein Autor untersuchte am Modell der SCID-Maus (Severe Combined Immuno Deficiency: Mäuse mit schwerem Immundefekt), ob menschliche T-Zelllinien bzw. Klone mit Kollagen Typ 2 Entzündungsreaktionen in den Gelenken auslösen können. Dieses Versuchsziel, mit humanen, rheumatoiden Zellen eine Arthritis in SCID-Mäusen zu induzieren, wurde erreicht. Es ist also möglich, mit entzündlich veränderten Zellen aus Patienten mit rheumatoider Arthritis eine gleichartig

Tab. 2: Absolute und relative Zuordnung der Versuchsvorhaben in Zielerreichungsgraden

	Summe aller Anträge der Jahre 1991 - 1993	Zuordnung der Erfolgsquote zu den jeweiligen Zielerreichungsgraden			
		0	1	2	3
alle Anträge	51	20	8	6	17
a) vom Antragsteller der Grundlagenforschung zugeordnet	16	3	1	3	9
b) vom Antragsteller **nicht** der Grundlagenforschung zugeordnet	35	17	7	3	8

verlaufende Gelenkentzündung in immundefizienten Mäusen auszulösen.

Ein anderes Versuchsvorhaben diente dem Studium der Verteilung von Neurotransmittern in Schmerzrezeptoren des Kniegelenks sowohl im Normalzustand als auch im Verlauf einer Gelenkentzündung. Auch hier ist das Ziel erreicht worden, am Beispiel der Kniegelenksinnervierung der Katze den prozentualen Anteil an primären Afferenzen zu bestimmen, die bestimmte Neuropeptide enthalten.

Demgegenüber ist das Ziel der angewandten Forschung schwerer erreichbar, weil menschliche Erkrankungen artifiziell herbeigeführt werden müssen, um möglicherweise Aufschlüsse über Therapien für solche Erkrankungen zu erlangen.

Auch hier werden zwei willkürlich ausgewählte Beispiele, mit Zielerreichungsgrad 1 und Schweregrad 3 (erhebliche Belastung), stellvertretend aufgezeigt:

Ein Autor wollte die Neuentwicklung einer Operationsmethode zur Rekonstruktion der oberen Luftwege nach totaler Kehlkopfentfernung für kehlkopflose Menschen an Hunden austesten. Neu daran wäre die funktionelle Trennung von Luft- und Speiseweg. Gelänge dies bei menschlichen Patienten, könnte das bislang benötigte Tracheostoma (eine operativ angelegte dauerhafte Öffnung der Luftröhre nach außen bei beschädigtem oder fehlendem Kehlkopf) geschlossen werden. Das Versuchsziel wurde nur bei 3 von 10 Hunden erreicht. Nach Aussagen des Autors konnte die entscheidende Frage nicht beantwortet werden.

Bei einem anderen Versuchsvorhaben mit Zielerreichungsgrad 1 und Schweregrad 3 ging es darum, den Nachweis zu erbringen, ob unter den standardisierten Bedingungen im Rattenmodell eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der an einer Organoberfläche meßbaren Veränderungen der Ionenkonzentrationen und den morphologisch oder funktionell an dem Organ zu erfassenden Schäden besteht. Auch hier hat sich die Erwartung der Autoren, dass die Ergebnisse aussagekräftig sind und das Verfahren dann auch beim Menschen eingesetzt werden kann, nicht erfüllt; es wurde kein funktioneller Zusammenhang ermittelt.

3.2 Ethische Vertretbarkeit

In allen Anträgen, gleich welchen Zielerreichungsgrades, wurde die Relevanz für den Menschen damit begründet, dass nach neuen und besseren Therapiemöglichkeiten gesucht wurde.

Die ethische Vertretbarkeit ist als Verhältnis der Belastung der Tiere im Versuch zu dem formulierten Erkenntnisgewinn für den Menschen definiert. Für die Genehmigungsbehörde war diese in allen Fällen gegeben. Bei ernsthafter Prüfung der Anträge war jedoch bei den Anträgen mit Zielerreichungsgrad 0 die ethische Vertretbarkeit nur in 45 Prozent, bei jenen mit Zielerreichungsgrad 1 nur in ca. 10 Prozent und bei den Anträgen mit Zielerreichungsgrad 2 nur in einem Drittel nachvollziehbar begründet. Selbst bei den Anträgen mit Zielerreichungsgrad 3 war die ethische Vertretbarkeit nur in 70 Prozent, also bei 12 von 17 Anträgen ausreichend begründet.

3.3 Belastung der Versuchstiere

In der Tabelle 3 wurden die Angaben der Autoren zur Belastung der Tiere mit den Kriterien zur Belastung von Versuchstieren nach dem Schweizer Belastungskatalog (Bundesamt für Veterinärwesen, 1994) verglichen.

Die Belastung der Versuchstiere wurde in 45 von 51 aller Vorhaben tabellarisch dargelegt. Eine solche Tabelle wird gesetzlich gefordert, um eine differenzierte Einschätzung der Belastung zu ermöglichen. Es wurde eindeutig zu niedrig bewertet, also die Belastung der Versuchstiere unterschätzt. Bei nur 6 von 16 Versuchsvorhaben, die das Ziel erreicht haben, waren die Belastungen richtig eingeordnet worden.

Es sind Defizite in der richtigen Anlegung des Bewertungsmaßstabes deutlich erkennbar. Es bestehen auch in nahezu allen Anträgen Diskrepanzen bei den beschriebenen Angaben der Belastungen und der tabellarisch aufgeführten (Völkel und Labahn, 1997). Nur die Anträge im Zielerreichungsgrad 1 wurden mehrheitlich richtig bewertet.

3.4 Wahl der Tiere

Bei der Begründung für die vorgesehene Tierart ist grundsätzlich festzustellen, dass die Darlegungen des Antragstellers bezüglich der wissenschaftlichen und gesetzlichen Kriterien für die gewählte Tierart offensichtlich immer ausreichten, um eine Genehmigung zu erhalten (Völkel und Labahn, 1997). Wir haben dies berücksichtigt und nur dann „nicht ausreichend" bewertet, wenn beispielsweise die Begründung sich ausschließlich auf die Durchführbarkeit der geplanten Eingriffe am Tier bezog. Ferner taxierten wir als „nicht ausreichend" den alleinigen Hinweis „ausreichend große anatomische Verhältnisse am Versuchstier" oder die Andeutung des Antragstellers, dass „Unterschiede zwischen der reaktiven Erkrankung beim Menschen und beim Tier" (z.B. in der T-Zell-Vermittlung) bestehen.

So betrachtet war die Begründung für die jeweilige Tierart in den Zielerreichungsgraden 1 bis 3 entweder ausreichend oder nahezu schlüssig. Dagegen ist

Tab. 3: Belastung der Tiere

Die voraussichtliche Belastung wurde vom Antragsteller im Antrag	alle Anträge (n=51)	Absolute Zuordnung zu den jeweiligen Zielerreichungsgraden			
		0	1	2	3
a) tabellarisch dargelegt	45	16	8	5	16
b) **nicht** tabellarisch dargelegt	6	4	-	1	1
von den 45 Anträgen war die angegebene Belastung prospektiv betrachtet nach dem Schweizer Katalog					
a) richtig bewertet	19	7	5	1	6
b) zu niedrig bewertet	26	9	3	4	10
c) zu hoch bewertet	0	-	-	-	-

auffallend, dass im Zielerreichungsgrad 0 die Begründung nur in 70 Prozent der Fälle ausreichte.

Erkennen lässt sich, dass trotz der Erfüllung der wissenschaftlichen und gesetzlichen Kriterien nur ein Drittel aller Anträge bei der Auswahl der Tiere das Ziel erreicht hat. Die Ergebnisse der Tabelle 4, die vielfache Fehlversuche bei Hamstern, Meerschweinchen, Minipigs und Hunden aufzeigt, weisen darauf hin, dass die Antragsteller trotz vorhandener wissenschaftlicher Kriterien die richtige Tierart nicht ausreichend begründen können (Swindle und Adams, 1988; Güttner et. al., 1993). Eine Plausibilitätsprüfung, bei welcher die beteiligten Organsysteme mit den physiologischen oder biochemischen Parametern des Menschen in Relation gebracht werden, hatte durchweg gefehlt.

Bei der Betrachtung der einzelnen Tierarten in Tabelle 4 ist lediglich zu ersehen, dass die Mäuse sowohl quantitativ als auch qualitativ am stärksten vertreten waren. Eine weitere direkte Zuordnung der Zielerreichungsgrade zu der jeweiligen Spezies ist darüber hinaus nur schwer erkennbar. Jedoch ist auffallend, dass im Zielerreichungsgrad 2 keinerlei Mäuse auftauchen, während Göttinger mini pigs, Hamster, Meerschweinchen und Hunde nur in der Kategorie 0 und 1 vertreten waren. Die Fallzahl läßt jedoch keine abschließende Bewertung zu.

Tab. 4: Beantragte Tierart und Anzahl der Tiere, in Klammern die Anzahl der Anträge. In 9 Anträgen sind 2 verschiedene Tierspezies beantragt worden

Tierart	beantragte Anzahl der Tiere (in Klammern die Anzahl der Anträge) und zahlenmäßige Zuordnung zu den jeweiligen Zielerreichungsgraden			
	0	1	2	3
Mäuse	1.430 (4)	500 (2)	-	14.167 (6)
Ratten	3.014 (13)	889 (3)	1.863 (6)	1.788 (8)
Hamster	90 (1)	-	-	-
Meerschweinchen	140 (2)	154 (2)	-	-
Kaninchen	250 (3)	20 (1)	-	84 (3)
Katzen	-	-	-	60 (2)
Göttinger mini pigs	10 (1)	-	-	-
Hunde	30 (1)	30 (1)	-	-
Affen	-	-	3 (1)	-
Summe der beantragten Tiere	4.964 (25)	1.593 (9)	1.866 (7)	16.099(19)

3.5 Aussagen der Autoren zu den Versuchsergebnissen in den Publikationen

Nur in 31 der recherchierten Publikationen machten die Autoren überhaupt wünschenswerte Angaben zu bestimmten Punkten, die bei der Antragstellung relevant sind oder zur Rechtfertigung von Tierversuchsvorhaben herangezogen werden könnten.

Zum Bezug der Tierversuche auf den Menschen und über den tatsächlichen Tierverbrauch nahmen immerhin nahezu die Hälfte aller Autoren, die überhaupt Angaben gemacht haben, Stellung. Über die tatsächlich eingetretenen Belastungen, über die ethische Vertretbarkeit und über mögliche Alternativmethoden schwiegen sich die Autoren in der Mehrzahl aus. Immerhin machte ein Viertel der kommentierenden Autoren eigene kritische Anmerkungen zum Versuchsziel bzw. zur Methodik.

3.6 Die Antragsteller

Von den 51 bewerteten Anträgen sind 41 Anträge von Ärzten, 2 Anträge von Biologen, 1 Antrag von einem Biochemiker und 1 Antrag von einem Chemiker beantragt worden. In 41 von 51 Anträgen waren die Antragsteller auch gleichzeitig die Leiter der Versuchsvorhaben.

Eine Antragstellerin und fünf Antragsteller vermieden die Angaben zum Beruf und ließen lediglich wissen, dass sie den Titel Dr. med. *, Dr. rer. nat., Wissenschaftlicher Assistent bzw. Hochschullehrer tragen. Keiner dieser sechs Antragsteller ohne richtige Berufsbezeichnung erreichte mit seinen/ihren Forschungen das Ziel.

Bei 2 Anträgen war keine Stellvertretung vermerkt, was einen Verstoß gegen § 8 Abs. 3 Nr. 3 DTSchG darstellt.

3.7 Berufsqualifikation der tierexperimentell tätigen Personen mit Ausnahmegenehmigung

Bei 22 Anträgen wurden im Rahmen der Antragstellung auch Anträge auf Ausnahmegenehmigung gemäß § 9 Abs. 1 DTSchG gestellt, weil Tierversuche mit operativen Eingriffen an Wirbeltieren nur von Personen mit abgeschlossenem Hochschulstudium der Veterinärmedizn oder Medizin oder der Biologie - Fachrichtung Zoologie - durchgeführt werden dürfen und die vorgesehenen Durchführenden diesen Anforderungen nicht genügten.

Das Tierschutzgesetz läßt Ausnahmen zu, wenn der Nachweis der erforderlichen Fachkenntnis auf andere Weise erbracht ist (Deutsches Tierschutzgesetz 1998, § 9 Abs. 1).

Von diesem Personenkreis hatten 16 Personen keine Hochschulausbildung (technische AssistentIn), 13 Personen waren cand. med. bzw. Doktorand ohne abgeschlossene Hochschulausbildung und 5 Personen verfügten über einen anderen Hochschulabschluss als gefordert (Apotheker, Chemiker, Pharmakologe, Agraringenieur).

Unter den geplanten bzw. durchgeführten Operationen an Wirbeltieren fanden sich komplexe und teilweise potenziell schwer belastende Eingriffe. Zwei besonders hervorstechende Beispiel sollen hier genannt sein:

Zwei Ausnahmegenehmigungen wurden für einen Präparator und für zwei technische Assistentinnen beantragt, um Injektionen, Narkose- und Operationsassistenz, Vor- und Nachsorge an Versuchshunden vornehmen zu können.

Für eine medizinisch technische Assistentin und für einen Apotheker wurden je eine Ausnahmegenehmigung beantragt, um die Neuroleptanalgesie an Ratten selbständig durchführen zu können.

In keinem Fall wurde der gesetzlich gefordete Nachweis der Eignung nachvollziehbar dokumentiert.

Tab. 5: Retrospektive Betrachtung der zugefügten Belastung

Zugefügte Belastung	Zuordnung der 31 publizierten Versuchsvorhaben	Absolute Zuordnung zu den jeweiligen Zielerreichungsgraden		
		1	2	3
keine	0	-	-	-
geringe	12	1	2	9
mäßige	9	5	-	4
erhebliche	10	2	4	4

Tab. 6: Retrospektive Betrachtung der ethischen Vertretbarkeit unter besonderer Berücksichtigung der Gesamtbelastung und des erzielten Erkenntnisgewinns

Zugefügte Belastung	Von 31 publizierten Versuchsvorhaben waren nur 11 ethisch vertretbar:	Zuordnung der 11 ethisch vertretbaren Versuchsvorhaben zu den jeweiligen Zielerreichungsgraden		
		-	2	3
keine	0	-	-	-
geringe	9 von 12	1	1	8
mäßige	2 von 9	-	-	2
erhebliche	0 von 10	-	-	0

3.8 Retrospektive Betrachtung der ethischen Vertretbarkeit

Auffallend ist, dass 9 von 12 Versuchsvorhaben mit geringer Belastung dem Zielerreichungsgrad 3 zuzuordnen sind. Dagegen nimmt der Anteil der erfolgreichen Versuchsvorhaben mit zunehmender Belastung ab. Bei erheblicher Belastung sind es nur noch 4 von 10 Versuchsvorhaben (Tabelle 5).

Unter besonderer Berücksichtigung der Gesamtbelastung und des erzielten Erkenntnisgewinns waren von 31 Publikationen ganze 11 Versuchsvorhaben ethisch vertretbar. Bei den Versuchen mit schwersten Belastungen (Belastungsgrad 3) gab es keinen einzigen ethisch vertretbaren (Tabelle 6).

4 Diskussion

Die in der vorausgegangenen Studie aufgestellte These hat sich bestätigt. Versuchsvorhaben, deren beantragte Tierart mit herkömmlichen Standardformulierungen und nicht methodisch nachvollziehbar begründet werden, erhalten für den Menschen relevante Erkenntnisse nur aufgrund von Zufallstreffern (Völkel und Labahn, 1997). Aus den Auswertungen der Daten dieser stichprobenartigen Untersuchung kann kein eindeutiger Trend zugunsten des Zielerreichungsgrades 3 abgelesen werden.

In der Grundlagenforschung wird in fast doppelt so vielen Versuchsvorhaben das postulierte Ziel erreicht als in der angewandten Forschung. Sie richtet sich vordergründig auf einen am Tier experimentell herbeigeführten naturwissenschaftlichen Erkenntnisgewinn. Die humanmedizinische Bedeutung oder Verwertbarkeit muss nicht immer ausschlaggebend für den Erfolg sein. Es kann deshalb gefolgert werden, dass die Erforschung von tierspezifischen, physiologischen und pathophysiologischen Mechanismen ohne direkten Therapiebezug leichter zu realisieren ist als bei der angewandten Forschung. Diese hat ihren Schwerpunkt vor allem in der Erforschung humaner Pathomechanismen und neuer Therapien, wobei der Weg über Tiermodelle führt.

Zudem scheint in der Grundlagenforschung der Erfolgsdruck und damit der Druck zur Publikation stärker ausgeprägt zu sein, nicht zuletzt wegen der höheren Bedeutung einer Publikation für den rein grundlagenorientierten Autor.

In der überwiegenden Mehrheit sind die Antragsteller Humanmediziner. Um so mehr überrascht, dass Ärzte offensichtlich nicht in der Lage sind, selbst erhebliche Belastungen, die sie den Versuchstieren zufügen, richtig einzuschätzen.

Die Mehrzahl der Antragsteller weist darauf hin, dass die gewählte Tierart für derartige Untersuchungen bevorzugt Verwendung findet, auch international, dadurch seien Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit der Ergebnisse gesichert.

Auffällig in dieser Untersuchung ist die Tatsache, dass der größte Erfolg mit Mäusen und Ratten erreicht wurde

Einige Versuchsleiter haben zwar das gesetzte Ziel erreicht, stellen aber dennoch ihre Ergebnisse selbst in Frage. In einem Fall ist im Tierversuch eine Operationstechnik völlig fehlgeschlagen; trotzdem kommt der Antragsteller zur Schlussfolgerung, die Operation könne durchaus beim Menschen angewendet werden. Bei einem anderen Tierversuch wurde die Biokompatibilität eines neuen Implantatmaterials getestet. Im 1. Jahr hatten sich in rund 30% der Fälle Sarkome gebildet; dieser Zeitraum erschien dem Versuchsleiter ausreichend. In einem ähnlichen Versuch traten bei den Versuchstieren zwischen dem 12. und 18. Monat bis zu 80% Sarkombildungen auf. Trotz dieser Ergebnisse wird das Material ohne Einschränkungen beim Menschen eingesetzt, ohne dass Sarkome bisher beim Menschen bekannt wurden.

So werden neue Techniken, Therapien und Implantatmaterialien für den Einsatz am Menschen empfohlen oder auch schon mit Erfolg eingesetzt, obwohl negative tierexperimentelle Ergebnisse vorliegen. Das wirft letztlich die Frage der Unerläßlichkeit, Notwendigkeit und ethischen Rechtfertigung von tierexperimentellen Versuchsvorhaben auf.

Die Forderung, Tiere im Versuch möglichst wenig zu belasten, um ein Maximum an relativer Information zu gewinnen, wird heute nicht mehr in Frage gestellt. Die zahlenmäßige Erfassung dieses Tatbestandes in der Studie (Tabelle 6) ist eine weitere Bestätigung dieser These.

Der Zeit- und Geldaufwand von begutachteten und bewilligten, aber nie durchgeführten oder nicht publizierten Projekten war für den Tierschutzbeauftragten (Dietzel,1997), die Kommissionen und Genehmigungsbehörden letztlich völlig umsonst. Es blieben ein arbeitsökonomischer Leerlauf und sehr viele vergeblich „verbrauchte" Versuchstiere. Dieses Faktum sollte alle Beteiligten zum Nachdenken bei der Antragstellung und zum Umdenken bei der Genehmigung bewegen.

Aus der mangelhaften Resonanz unserer Fragebogenaktion konnte auch nicht annähernd eine Differenzierung in nicht durchgeführte bzw. in fehlgeschlagene Versuchsansätze vorgenommen werden. In lediglich einem Fall wurde mündlich mitgeteilt, dass der Versuch abgebrochen wurde.

Nur knapp 17% der Antragsteller haben überhaupt Alternativmethoden zum Tierversuch erwähnt, wenige der Autoren machten zu ihren Tierversuchen entsprechende *in vitro* Versuche (Lindl, 2000). Obwohl im deutschen Tierschutzgesetz und in vielen Abhandlungen namhafte Ethiker zum ethischen Tierschutz (eine Übersicht findet man in Teutsch, 2000) eindeutig Stellung beziehen und eine Güterabwägung mittlerweile selbstverständlich sein sollte, findet dies tatsächlich, wie unsere Studie zeigt, mehrheitlich nicht statt.

Ethischer Tierschutz muss das Tier als ein Mitgeschöpf sehen, als ein lebendes und fühlendes Wesen, dessen Achtung und Wertschätzung für den durch seinen Geist überlegenen Menschen ein moralisches Postulat darstellt (Lorz und Metzger, 1999; Labahn und Völkel, 1997). Eine derartige Abwägung ist bei den Anträgen nur bei weniger als der Hälfte tatsächlich durchgeführt worden. Eingriffe in das Wohl und das Leben von Tieren dürfen nicht ohne überzeugende Gründe vorgenommen werden (Bertschinger, 2000), deshalb ergeben sich abschließend eine Reihe von Forderungen.

5 Forderungen

5.1 Für die beantragte Tierart ist eine Plausibilitätsprüfung stringent vorzunehmen, wenn die gesetzliche Vorgabe, Tierversuche auf das unerläßliche Maß zu begrenzen und das Leid der Versuchstiere auf ein Minimum zu beschränken, wirksam und tatsächlich vollzogen werden soll.

5.2 Versuchsvorhaben, die dem Tier schwere Leiden (Belastungsgrad 2) verursachen, sind besonders zu begründen. Der Belastungsgrad drei sollte in keinem Fall mehr genehmigt werden.

5.3 Jedes genehmigte Versuchsvorhaben ist einer strikten Erfolgskontrolle zu unterwerfen. Diese ist den Mitgliedern der Tierversuchskommission zugänglich zu machen.

5.4 Stellung, Ausstattung und Kompetenz der Kommissionen nach § 15 Abs. 1 DTSchG sind entscheidend zu verbessern, um beispielsweise bindende Vorgaben an die Versuchsleiter zu machen und/oder eine Erfolgskontrolle durchführen zu können. Da Tiere in gleicher oder ähnlicher Weise Schmerzen oder Leiden empfinden wie wir Menschen, sollten sie auch von den für sie zuständigen Gremien vor solchen Belastungen wirkungsvoll geschützt werden (Teutsch, 1994 und 2000).

5.5 Eine Zertifizierung der tierexperimentell tätigen Wissenschaftler, wie zum Beispiel von der FELASA (Nevalainen, 2000) vorgeschlagen, ist konsequent einzuführen.

6 Ausblick

In dieser Studie wurde die Erfolgsquote in Tierexperimenten untersucht. Wir kommen zu der Annahme, dass offensichtlich Erkenntnisse aus Tierversuchen nicht das halten, was (sich) Tierexperimentatoren für den Menschen versprechen. Es bleibt einer weiteren Studie vorbehalten zu untersuchen, inwieweit die in dieser Studie tierexperimentell gewonnen Kenntnisse tatsächlich in der Humanmedizin zu messbaren Verbesserungen geführt haben.

7 Eigene Anmerkungen

Die Studie wurde mit Wissen und Genehmigung der zuständigen Regierungsbehörde durchgeführt. Alle an der Studie beteiligten Personen wurden auf die gewissenhafte Erfüllung ihrer Obliegenheiten nach dem Bayerischen Datenschutzgesetz (Bayerische Staatsregierung, 1993) verpflichtet. Es wäre interessant und fruchtbar gewesen, die häufige Nicht-Durchführung bzw. Nicht-Publikation genehmigter Projekte (Zielerreichungsgrad 0) zu trennen. Dies war nicht möglich, weil sich die Mehrheit der Projektleiter weigerte, detaillierte Angaben zu ihren Versuchsvorhaben zu machen. Nur ein einziger Antragsteller teilte uns mündlich mit, dass aufgrund einer Berufung des Versuchsleiters das Vorhaben eingestellt wurde. Es muss ferner darauf hingewiesen werden, dass diese Studie nur einen zeitlich und quantitativ kleinen Ausschnitt repräsentiert, der aber sicherlich Aussagen zulässt.

Danksagung

Diese Studie wurde ermöglicht durch die finanzielle Förderung des Vereins „Bürger gegen Tierversuche e.V., Hamburg". Der besondere Dank hierfür gilt stellvertretend Frau Simone Runde, „Bürger gegen Tierversuche e.V., Hamburg".

Wir bedanken uns auch sehr herzlich bei Frau Dr. Brigitte Rusche, Frau Dr. Irmela Ruhdel und Herrn Roman Kolar, alle Akademie für Tierschutz (DTB), Neubiberg; Herrn Dr. Eisenhart v. Loeper; Herrn Harald Nerlich; Herrn Dr. Bernhard Rambeck, Biochemisches Labor, Bielefeld; Frau Elisabeth Mederer, Menschen für Tierrechte, Nürnberg e.V.; Frau Renate Völkel, Herrn Manfred Schmitt und Herrn Werner Rummel für Mitarbeit, freundliche Ratschläge und Unterstützung.

Literatur

Bayerische Staatsregierung (1993). Bayerisches Datenschutzgesetz, *GVBl.*, 498.

Bertschinger, H. U. (2000). Beitrag zur ethischen Beurteilung der Xenotransplantation im Hinblick auf den Schutz der Würde der Tiere. *ALTEX 17*, 22-23.

Bundesamt für Veterinärwesen (1994). Einteilung von Tierversuchen nach Schweregraden vor Versuchsbeginn (Belastungskategorien). *Information Tierschutz 1.04*. http://www.admin.ch/bvet/0_navigation-f/0_index-intern.html

Bundestag (1998). Neufassung des Tierschutzgesetzes vom 25. Mai 1998. *Bundesgesetzblatt 1093, Teil I Nr. 30, G5702*, 1105-1120.

Dietzel, L. (1997). Arbeitskreis Berliner Tierschutzbeauftragter: Ermittlung des

Zeitaufwands für die Tätigkeitsfelder der Tierschutzbeauftragten. *Der Tierschutzbeauftragte 3/97*, 199-203.

Güttner, J., Bruhin, H. und Heinecke, H. (1993). *Wörterbuch der Versuchstierkunde*. Stuttgart, Jena: G. Fischer Verlag.

Klein, J. (1999). Die ethische Problematik des Tierversuchs. *Der Tierschutzbeauftragte 1/99*, 3-12.

Kolar, R. (2000). Die Abwägung der ethischen Vertretbarkeit von Tierversuchen: Theorie und Praxis. *ALTEX 17*, 227-234.

Labahn, D. und Völkel, M. (1997). Ethisch-rechtliche Aspekte als Orientierung und Entscheidungshilfe über einen Antrag auf Genehmigung eines Tierversuchsvorhabens (431-434). In H. Schöffl, H. Spielmann und H. A.Tritthart (Hrsg.), *Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen; Band IV, Forschung ohne Tierversuche 1996*. Wien, New York: Springer Verlag.

Lindl, T. (2000). *Zell- und Gewebekultur, 4. Aufl.* Heidelberg, Berlin: Spektrum Verlag.

Lorz, A. und Metzger, E. (1999). *Tierschutzgesetz. 5. Auflage. Kommentar.*(46, 277-278). München: C. H. Beck.

Nevalainen, T. et. al. (2000). FELASA recommendations for the education and training of persons carrying out animal experiments (Category B). *Laboratory Animals (2000)*, 34.

Rusche, B. (1997) Erste Ergebnisse über eine neue Umfrage bei den Mitgliedern in beratendenden Kommissionen nach § 15 Tierschutzgesetz in der Bundesrepublik Deutschland (387-394). In H. Schöffl et al. (Hrsg.), *Forschung ohne Tierversuche 1996*. Wien, New York: Springer Verlag.

Swindle, M. M. and Adams, R. J. (1988). *Experimental Surgery and Physiology: Induced Animal Models of Human Disease*. Baltimore, USA: Williams and Wilkins.

Teutsch, G. M. (1994). Zur Typologie ethischer Konzepte in der Mensch-Tier-Beziehung. *Der Tierschutzbeauftragte 1/94*, 22-24).

Teutsch, G. M. (2000). Mensch und Mitgeschöpf unter ethischem Aspekt. *ALTEX 17*, 163-213.

TVT (1997). Empfehlung zur ethischen Abwägung bei der Planung von Tierversuchen. *Merkblatt Nr. 50 der Tierärztlichen Vereinigung für Tierschutz*. http://www.tierschutz-tvt.de/merkblaetter.html

Völkel, M. und Labahn, D. (1997). Die Belastung der Versuchstiere nach Einschätzung der Antragsteller von Versuchsgenehmigungen - Forderung von Kriterien zur ethischen Rechtsanwendung (395-405). In H. Schöffl, H. Spielmann und H. A.Tritthart (Hrsg.), *Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen; Band IV, Forschung ohne Tierversuche 1996*. Wien, New York: Springer Verlag.

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. Toni Lindl
Institut für angewandte Zellkultur
Balanstr. 6
D-81669 München

* Nach dem Promotionsrecht kann von deutschen Fakultäten der Titel Dr. med. auch an Personen vergeben werden, die nicht Medizin studiert haben.

Linz 2001

10. Kongress über Alternativen zu Tierversuchen, 28.-30. September 2001

7. Jahrestagung der MEGAT – Mitteleuropäische Gesellschaft für Alternativmethoden zu Tierversuchen

Vorläufiges Programm (Stand 3.8.2001)

Freitag, 28.9.2001

▶ 12:30 Begrüssung

Freie Vorträge I
Vorsitz: *Franz P. Gruber, CH-Zürich*

▶ 13:00-13:20 *Cornelia B. Reininger*, D-München
The Cell Function Analyser (CFA) – a Physiological *in vitro* Vascular Model and Potential Alternative to Animal Experiments

▶ 13:20-13:40 *Karin Weißer*, D-Langen
Fortschritte bei der Reduzierung von Tierversuchen in Arzneibuchvorschriften zur Prüfung von Impfstoffen

▶ 13:40-14:00 *Annette Bartmann*, D-Frankfurt
Die Blut-Hirn-Schranke *in vitro* und ihre Anwendung: Standardisierung, Validierung und *in vitro* / *in vivo* Korrelation

▶ 14:00-14:20 *Peter Maier*, CH-Münsingen
ecopa – European Consensus Platform on Alternatives

▶ 14:20-15:00 Pause, Poster und Kaffee