Tierversuche in der biomedizinischen Forschung

Eine Bestandsaufnahme der klinischen Relevanz von genehmigten Tierversuchsvorhaben: Nach 10 Jahren keine Umsetzung in der Humanmedizin nachweisbar.

Toni Lindl[1], Manfred Völkel[2] und Roman Kolar[3]

[1]Institut für angewandte Zellkultur, D-München, [2]Tierversuchskommission Nordbayern, Regierung von Unterfranken, D-Würzburg, [3]Tierschutzakademie Neubiberg, D-Neubiberg

Zusammenfassung

Tierexperimentell tätige Wissenschaftler müssen nach den gesetzlichen Vorschriften der Bundesrepublik Deutschland in ihren Anträgen auf Genehmigung eines Tierversuchsvorhabens begründen, inwieweit diese Tierversuche ethisch und wissenschaftlich gerechtfertigt sind. Als Begründung wird meist auf das fehlende Verständnis der Zusammenhänge bei der Entstehung von Krankheiten bzw. mit dem Fehlen entsprechender Therapien am Menschen hingewiesen.

Die Basis für die vorliegende Studie waren die bei den Genehmigungsbehörden eingereichten Forschungsanträge biomedizinischer Arbeitsgruppen aus drei Universitäten in Bayern. Einbezogen wurden 16 Anträge, die von 1991 bis 1993 in einer Tierversuchskommission nach § 15 des Tierschutzgesetzes eingereicht, bewilligt und in einer vorausgegangenen Studie (Toni Lindl et al., 2001) als erfolgreich eingestuft wurden.

Untersucht wurden die Zitierhäufigkeit, der Zitierverlauf und die Frage, in welche Forschungen die Primärzitate eingegangen sind: ob in weiteren tierexperimentellen Studien, in in vitro-Studien, in klinischen Studien oder in Übersichtsartikeln (sog. Reviews). Von ausschließlichem Interesse war, ob die Wissenschaftler das in den Anträgen postulierte Versuchsziel, eine neue Therapie oder überhaupt klinisch Relevantes zu entwickeln, erreichen konnten.

Das Ergebnis war enttäuschend: Es konnten zwar 97 klinisch orientierte Veröffentlichungen ermittelt werden, welche die oben erwähnten Publikationen zitierten (8% aller Zitierungen), aber nur bei 4 Studien (0,3%) wurde ein direkter Zusammenhang zwischen den tierexperimentellen Befunden der Antragsteller und den gefundenen Ergebnissen am Menschen hergestellt. Doch selbst hier konnte die im Tierversuch bestätigte Hypothese klinisch nicht in eine neue Therapie am Menschen umgesetzt werden. Entweder war kein therapeutischer Effekt nachweisbar, oder die Befunde am Menschen widersprachen sogar den Ergebnissen am Tier.

Als Konsequenz dieser Studie wird gefordert, die gesetzlichen Begründungen für einen Tierversuch durch die Behörde strenger zu prüfen und projektspezifische Argumente zu fordern, anstatt pauschale Begründungen zu dulden. Ferner müssen die Kompetenzen der prüfenden Behörden und der beratenden Kommissionen nach § 15 des TSchG dringend erweitert werden.

Summary: Animal experiments in biomedical research. An evaluation of the clinical relevance of approved animal experimental projects: No evident implementation in human medicine within 10 years.

According to the German Animal Welfare Act, scientists in Germany must provide an ethical and scientific justification for their application to the licensing authority prior to undertaking an animal experiment. Such justifications commonly include lack of knowledge on the development of human diseases or the need for better or new therapies for humans.

The present literature research is based on applications to perform animal experiments from biomedical study groups of three universities in Bavaria (Germany) between 1991 and 1993. These applications were classified as successful in the animal model in the respective publications (Lindl et al. ALTEX, 18, 171-178, 2001).

We investigated the frequency of citations, the course of citations, and in which type of research the primary publications were cited: subsequent animal-based studies, in vitro studies, review articles or clinical studies. The criterion we applied was whether the scientists succeeded in reaching the goal they postulated in their applications, i.e. to contribute to new therapies or to gain results with direct clinical impact. The outcome was unambiguous: even though 97 clinically orientated publications containing citations of the above-mentioned publications were found (8 % of all citations), only 4 publications evidenced a direct correlation between the results from animal experiments and observations in humans (0,3 %). However, even in these 4 cases the hypotheses that had been verified successfully in the animal experiment failed in every respect.

The implications of our findings may lead to demands concerning improvement of the licensing practice in Germany.

Keywords: ethical aspects, evaluation, animal experiments, clinical relevance

Das Manuskript wurde am 1. 6. 2005 eingereicht; am 4. 8. 2005 wurde die revidierte Fassung zum Druck angenommen

1 Einleitung und Fragestellung

Die Zitierungsanalyse ist in der Wissenschaft verbreitet und gilt allgemein als ein wichtiges wissenschaftliches Kriterium zur Beurteilung der Forschung (Allison et al., 1999; Callaham et al., 2002; Pao, 1993); leider wird sie aber noch kaum zur Qualitätsprüfung tierexperimenteller Forschung angewendet. Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine deutschlandweit in dieser Art erstmalig durchgeführte Zitationsanalyse von Arbeiten, die aus bewilligten Tierversuchen hervorgegangen sind. Dabei wurden die Tierversuchsprojekte von ihrer Genehmigung bis zu deren Abschluss nach drei Jahren beobachtet (1991-1993), und der Zitierverlauf der entstandenen Publikationen wurde über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren verfolgt (bis April 2005). Ein besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Zitierung in klinisch orientierten Zeitschriften betrachtet.

Nach deutschem Recht müssen die Antragsteller für tierexperimentelle Vorhaben die Unerlässlichkeit der Versuche am Tier wissenschaftlich begründet darlegen. Diese wurde bei allen untersuchten Anträgen stets mit der Notwendigkeit begründet, Pathomechanismen aufklären bzw. neue Therapien für den Menschen erforschen zu wollen, weil die bisherige Therapie entweder unzureichend oder mit problematischen Nebenwirkungen verbunden sei. Es wurde weiter argumentiert, die entsprechenden Daten könnten nur mittels Tierversuche bzw. nur am Ganztier gewonnen werden.

Damit wird die Notwendigkeit von Tierversuchen postuliert und Hoffnung auf neue Therapien signalisiert. Den Tieren werden erhebliche Leiden und Schmerzen zugefügt und Forschungsgelder in beträchtlicher Höhe beantragt und genehmigt. Tierexperimentatoren stehen dabei in der gesetzlichen Pflicht, beim Antrag für diese Versuchsvorhaben wissenschaftlich und plausibel darzulegen, dass ein sich einstellender Erkenntnisgewinn am Tier auch mit hoher Wahrscheinlichkeit einen wichtigen und umsetzbaren Befund entweder für Mensch, Tier oder Umwelt liefert. *

In einer ersten vorangegangenen Studie (Völkel und Labahn, 1997) konnte bei einer Sichtung von insgesamt 168 Anträgen im Zeitraum von 1991 bis 1995 aufgezeigt werden, dass die Wahl des Tiermodells mit Standardformulierungen begründet wird. In ca. 80% aller Fällen wurden ähnliche Formulierungen angewendet, wie z.B.: dass „die bisher gewonnenen Erkenntnisse an dieser Tierart definiert" seien (25%), oder: „Wir haben am meisten Erfahrungen mit dieser Tierart (18%)". Die Belastungseinschätzung der Antragsteller entsprach in vielen Fällen nicht den tatsächlichen Belastungen, die den Tieren im Experiment zugefügt wurden. Auch viele der gemachten Aussagen in Bezug auf wissenschaftliche oder klinische Relevanz hielten einer kritischen Überprüfung mangels Plausibilität und Aussagekraft nicht stand.

Klinisch relevante Erkenntnisse könnten dabei nur aufgrund von Zufallstreffern gewonnen werden, so die damalige Schlussfolgerung aus diesen Begründungen (Völkel und Labahn, 1997).

In einer zweiten, weiterführenden Studie (Lindl et al., 2001) hat sich diese Vermutung weit gehend bestätigt. Nur in einem Drittel aller bewilligten und durchgeführten Anträge ist es überhaupt gelungen, die Hypothese am Tiermodell erfolgreich zu überprüfen und eine Publikation folgen zu lassen. 40 Prozent der Anträge blieben ohne jede Folge. Sie wurden entweder nicht durchgeführt, abgebrochen, oder die Ergebnisse waren nicht publikationswürdig.

In den letzten Jahren sind einige Publikationen erschienen, die sich ebenfalls kritisch mit der gängigen Praxis der Tierversuche befassen. Dabei war die Zielsetzung dieser Studien unterschiedlich. Es handelt sich entweder um historische Analysen (Reines, 1991), um Untersuchungen zur Entwicklung von Therapien (Grant et al., 2003), um eine Übersicht von Sichtweisen von Ärzten mit psychologischem Hintergrund (Plous and Herzog, 2004) oder um reine Zitierungsanalysen (Dagg and Seidle, 2004).

Eine weitere Studie befasste sich kritisch mit tierexperimentellen Ansätzen in Bezug auf die tatsächlichen menschlichen Erkrankungen (Pound et al., 2004). In unserer Studie sollte herausgefunden werden, ob die Wissenschaftler bei ihren Tierversuchen auch tatsächlich das bei Antragstellung postulierte Ziel erreichen konnten. Durch eine solche retrospektive Analyse kann einerseits die Unerlässlichkeit der genehmigten Tierversuche beurteilt und andererseits die effektive Relevanz für den wissenschaftlichen wie auch klinischen Einsatz geprüft werden. Hierzu sind der Zitierverlauf, die wissenschaftliche und klinische Relevanz und die Unerlässlichkeit von Anträgen der Jahre 1991 bis 1993 und der daraus resultierenden Publikationen in Bezug auf das Forschungsziel untersucht und bewertet worden.

Die Autoren hoffen, dass mit den Erkenntnissen aus dieser Studie endlich bessere Kriterien zur allgemeinen und vor allem zur ethischen Begründung der Tierversuchsvorhaben entwickelt und vollzogen werden.

2 Material und Methoden

In den Untersuchungen sind alle 51 Forschungsvorhaben einbezogen worden, die von 1991 bis 1993 in einer Tierversuchskommission eingereicht und genehmigt wurden.

Die 17 rückblickend als erfolgreich bewerteten Projekte (Lindl et al., 2001) teilen sich nach Angaben der Antragsteller in Grundlagenforschung (n = 9) und angewandte Forschung (n = 8) auf. Eines der Versuchsvorhaben wurde nicht weiter verfolgt, weil es sich bei den Folgepublikationen um Grundlagen orientierte Pflanzenforschung handelt. Aus den verbleibenden 16 tierexperimentellen For-

* DTschG. §7, Abs. 2; Z. 1-4: Die beantragten Tierversuche dürfen nur durchgeführt werden, soweit sie für einen der folgenden Zwecke unerlässlich sind:
1. Vorbeugen, Erkennen oder Behandeln von Leiden, Körperschäden oder körperlichen Beschwerden oder Erkennen oder Beeinflussen physiologischer Zustände oder Funktionen bei Mensch und Tier 2. Erkennen von Umweltgefährdungen 3. Prüfung von Stoffen oder Produkten auf ihre Unbedenklichkeit für die Gesundheit von Mensch und Tier oder auf ihre Wirksamkeit gegen Schädlinge 4. Grundlagenforschung

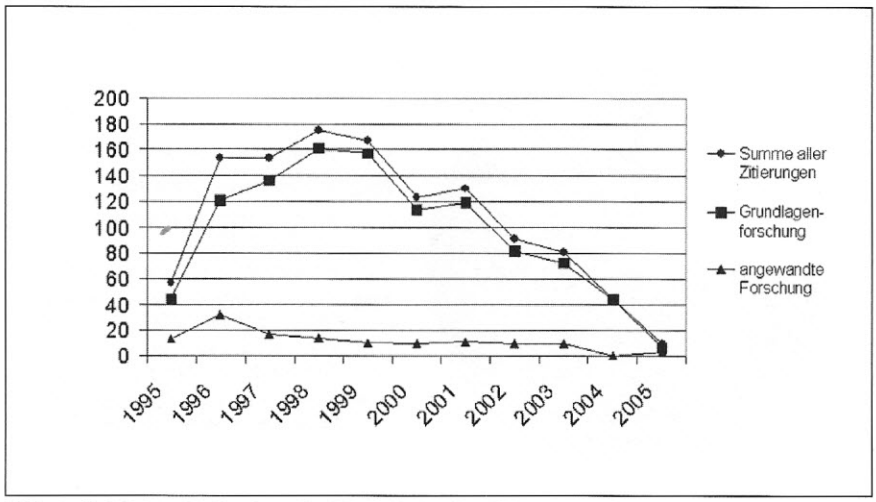

Abb. 1: Zeitlicher Verlauf sowie Häufigkeit aller Zitierungen innerhalb von 10 Jahren.

schungen resultieren 63 Primärpublikationen, 40 in der Grundlagenforschung und 23 in der angewandten Forschung. Diese 63 Primärpublikationen sind in 1.183 Sekundärpublikationen als Zitierungen eingegangen.

Beurteilt wurden die Zitierhäufigkeit, der Zitierverlauf (Anzahl der Sekundärpublikationen pro Jahr in einem Zeitraum von mehr als 10 Jahren) und die Frage, in welchen Forschungen die Zitate eingegangen sind:

1. in weiteren Tierversuchen
2. in *in vitro* Studien
3. in Übersichtsartikeln Reviews mit rein grundlagen orientiertem Inhalten oder
4. in Übersichtsartikeln Reviews mit klinischen und grundlagen wissenschaftlichen Inhalten

5.a in reinen einzelnen klinischen Fallstudien ("*Case Reports*") oder
5.b in kontrollierten klinischen Studien
5.c in weiteren Berichten über sonstige klinische Studien.

Von Interesse war, ob das postulierte Versuchsziel, Pathomechanismen aufzuklären bzw. eine neue Therapie zu entwickeln, erreicht werden konnte.

Für alle 63 Primärpublikationen wurde im „*Web of Science*" eine „*Cited Reference Search*" nach dem „*Cited Author*" durchgeführt und die Anzahl der Zitierungen ermittelt. Dann wurden die so ermittelten Veröffentlichungen sortiert. Zitate, deren Titel eindeutig auf eine tierexperimentelle Studie hinwiesen, wurden der Gruppe „weitere Tierversuche" zugeordnet. Bei den verbliebenen Veröffentlichungen wurden die jeweiligen Abstracts in „*Pubmed*" ermittelt und den passenden Rubriken (1-5) zugeordnet. Bei den klinischen Studien (5a–5c) wurden noch spezielle Unterteilungen getroffen:

- reine Zitierung tierexperimenteller Befunde
- mit Therapiespekulation und
- Vergleich tierexperimenteller und klinischer Befunde.

Alle Sekundärpublikationen mit eindeutig klinischen Daten wurden besorgt und eingehend ausgewertet.

3 Ergebnisse

Ausgangsbasis waren die 16 Versuchsvorhaben bzw. deren 63 daraus hervorgegangenen Primärpublikationen, aufgeteilt in Grundlagen orientierter und angewandter Forschung. 11 Zitierungen der Primärpublikationen fanden sich in der ermittelten Sekundärpublikation zwar als Referenzen in der jeweiligen Literaturliste, fanden aber selbst keine Erwähnung im Text, deshalb wurden solche Zitierungen nicht berücksichtigt.

3.1 Zitierverlauf und Zitierhäufigkeit

Als erstes wurden der zeitliche Zitierverlauf und die absolute Häufigkeit sämtlicher 1.183 Zitate über die Jahre 1995 bis April 2005 untersucht, um die Bedeutung einer Forschung feststellen zu können. Der zeitliche Verlauf liefert Hinweise darüber, ob die erzielten Forschungsergebnisse von längerfristiger Bedeutung sind. Ferner kann damit ermittelt werden, ob sich unter den zitierten Publikationen eine Veröffentlichung findet, die eine konstant hohe Zitierung erfährt (Zitierklassiker).

Das Zitiermaximum zeigt sich in den Jahren zwischen 1996 und 1998, also innerhalb von drei bis fünf Jahren nach Erscheinen der Primärpublikation, gefolgt von einem relativ steilen Abfall auf nahezu null Zitierungen im Jahre 2005 (Abb. 1).

3.2 Zitierverteilung unterteilt in Grundlagenforschung und angewandte Forschung

Die 16 bewerteten Versuchsvorhaben wurden in Grundlagenforschung und angewandte Forschung unterteilt. Neben dem Jahr der Beantragung wurden die Primärzitate, die Sekundarzitate und die Verteilung der jeweiligen Zitierungen auf die Jahre 1995 bis 2005 untersucht. Die Bandbreite der Zitierhäufigkeit pro Primärzitat reicht insgesamt von null bis zu 421 Zitierungen (Tab. 1).

In der Grundlagenforschung liegen aus neun beantragten Versuchsvorhaben 40 Primärzitate vor. Diese 40 Publikationen sind in insgesamt 1.056 Publikationen zitiert worden. Auffällig ist ein Versuchsvorhaben (K, siehe 3.4.3), das mit 421 Sekundärzitaten am häufigsten zitiert wurde (Tab. 1). Zeitlich betrachtet lag die höchste Anzahl an Zitierungen (Zitiermaximum) mit 161 Zitierungen im Jahre 1998. Die Zitierungen verringerten sich stetig auf 44 im Jahr 2004.

In der angewandten Forschung liegen 24 Primärpublikationen aus sieben verschiedenen Versuchsvorhaben vor. Diese 24 Veröffentlichungen sind in insgesamt 127 Publikationen zitiert worden. Auffällig ist das Versuchsvorhaben J (siehe 3.4.1.) aus dem Antragsjahr 1992: Hieraus resultieren 2 Veröffentlichungen, die niemals zitiert worden sind (Tab. 2). Das Zitiermaximum mit 32 Zitierungen lag im Jahr 1996. Die Zitierungen verringerten sich dann stetig. Im Jahr 2004 gab es keine einzige Zitierung aus diesem Bereich.

3.3 Zitierzuordnung in Bezug auf die Folgeforschungen

3.3.1 Grundlagenforschung (n = 9)

Auffallend für den Bereich der Grundlagenforschung ist, dass 638 bzw. rund 80 Prozent aller Zitierungen weitere tierexperimentelle Arbeiten darstellen. 154 Zitierungen (15%) sind in *in vitro* Forschungen, 44 Zitierungen (4%) sind in Reviews mit klinischen Daten und nur 32 Zitierungen (3%) in klinisch orientierten Zeitschriften erfolgt (23+6+3). Besonders bemerkenswert ist, dass in der grundlagenorientierten Forschung nur drei und in der angewandten Forschung nur eine Studie bzw. Zitierung existiert, in denen ein direkter Zusammenhang zwischen den tierexperimentellen Befunden und den gefundenen Ergebnissen am Menschen hergestellt wird (Abb. 2).

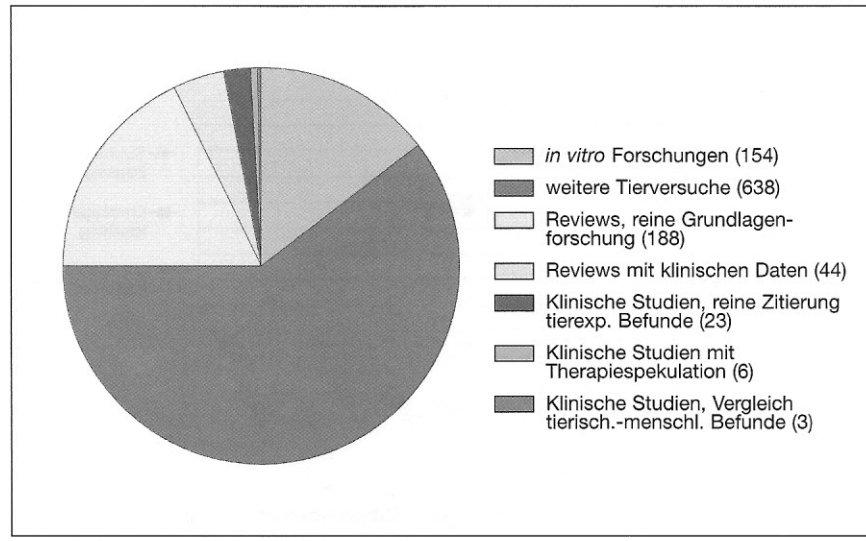

Abb. 2: Grundlagenforschung; Zitierverteilung der Forschungsbereiche, in denen die Primärpublikationen zitiert worden sind.

3.3.2 Angewandte Forschung (n = 7)

Auch im Bereich der angewandten Forschung sind 84 Sekundärzitate (66 Prozent) in weiteren tierexperimentellen Forschungsvorhaben eingebettet, obwohl gerade diese Forschungsvorhaben mit der Unerlässlichkeit und der Notwendigkeit der Erforschung von Pathomechanismen bzw. neuer Therapien begründet und eingereicht worden sind. Es fällt auf, dass keine einzige klinisch relevante Studie mit der im Antrag postulierten neuen Therapie entstanden ist.

In den 10 klinisch orientierten Übersichtsartikeln bzw. Reviews (12,7%), die die jeweiligen Veröffentlichungen zitieren, wird zwar von experimentellen klinischen Möglichkeiten, von kontroversen klinischen Erkenntnissen und von therapiebedürftigen Zuständen berichtet bzw. zitiert, aber ohne jegliche Empfehlung für eine klinische Therapie. Die Zitierungen sind nahezu ausschließlich Erwähnungen der tierexperimentellen Befunde ohne irgendeinen Bezug zu Therapieempfehlungen bei bestimmten Krankheitszuständen oder zu neuen Einsätzen von Arzneimitteln (Abb. 3).

3.4 Weitere Beispiele einzelner Recherchen

Exemplarisch werden hier einige Forschungsvorhaben vorgestellt, die zeigen, wie wenig diese Vorhaben wissenschaftlich fundiert sind bzw. klinische Bedeutung besitzen:

3.4.1 Forschungsvorhaben J (angewandte Forschung)

Versuchsziel: An insgesamt 20 von maximal 30 beantragten Chinchilla-Grey-Kaninchen sollte untersucht werden, ob sich bestimmte Formen der altersbedingten Netzhautdegeneration unter Einsatz

Tab. 1: Zitierverteilung aller Primärzitate der Grundlagenforschung.

Zitierungen: n = 1.056; Zitierhäufigkeit und Zitierverteilung auf den Zeitraum: 1.1.1995 - 15.3.2005

Forschungs-vorhaben	Jahr der Beantragung	Primär-zitate	Sekundär-zitate											
				1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
B	1991	8	164	3	19	21	27	25	20	18	14	8	9	
C	1991	6	58	9	10	8	7	10	4	2	4	1	1	2
E	1992	2	4		2	1				1				
F	1992	5	229	8	41	32	33	31	28	23	18	10	5	
H	1992	2	15	2	2	1		3	3	1	1		1	1
K	1992	6	421	20	34	51	62	61	47	52	25	44	22	3
N	1993	5	78		5	12	10	16	7	9	11	4	4	
Q	1993	3	51		2	8	10	7	3	10	5	4	2	
R	1993	3	36	2	6	2	12	4	2	3	4	1		
Summe		**40**	**1'056**	**44**	**121**	**136**	**161**	**157**	**114**	**119**	**82**	**72**	**44**	**6**

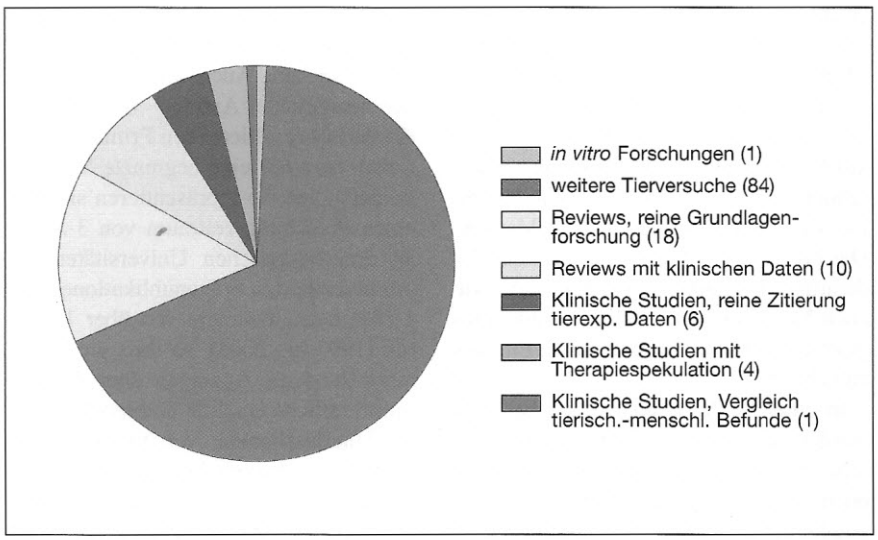

Abb. 3: Angewandte Forschung; Zitierverteilung der Forschungsbereiche, in denen die Primärpublikationen zitiert worden sind.

des Farbstoffes Indocyanin Grün (ICG) und Anwendung eines Infrarot-Diodenlasers selektiver behandeln ließen. Der Belastungsgrad der Tiere war gering (Grad 1 nach dem Schweizer Belastungsindex: Bundesamt f. Veterinärwesen 1994).

Die Autoren haben ihre Hypothese erfolgreich am Tiermodell umsetzen können.

Aus dieser Forschung resultieren 2 Publikationen (Schön et al., 1994 a und 1994 b). Beide Veröffentlichungen (eine in Englisch und eine in Deutsch) stellen sog. Tagungsberichte dar, die in den Tagungsbänden als meist einseitige Veröffentlichungen ohne weitere wissenschaftliche Prüfung aufgenommen wurden. Sie ähneln sich vom Inhalt sehr, der erste und letzte Abschnitt ist in beiden Publikationen nahezu gleich lautend. Doch stellen die Autoren selbst die Nützlichkeit ihrer Ergebnisse schon in den Publikationen durch widersprüchliche Aussagen in Frage: Sie erreichen mit ICG eine Reduktion der Laserintensität um 35%, die eingesetzt werden muss, um 50% Photokoagulation in den Augen von Albinokaninchen zu erzielen. In ihrer Schlussfolgerung kommen sie jedoch nur auf 35% Photokoagulation bei der angegebenen Laserleistung. Weiter wurde im deutschen Tagungsbericht (Schön et al., 1994 b) wörtlich ausgeführt: „Ob die klinische Anwendung der ICGE-verstärkten Diodenlaserphotokoagulation von entscheidendem Nutzen sein wird, bleibt fraglich." Es konnte keine Zitierung dieser zwei Publikationen im Zeitraum von mehr als zehn Jahren gefunden werden. Andererseits wurden solche Behandlungen (z.B. ICGE-verstärkte Laserphotokoagulationen an „wuchernden" Augengefäßen) mit einigem Erfolg schon 1994 und früher am Menschen ausgeführt (Slakter et. al., 1994).

3.4.2 Forschungsvorhaben F (Grundlagenforschung)

Versuchsziel: Das Ziel der Forschung an Ratten war es herauszufinden, welche Rolle excitatorische (anregende) Aminosäuren und Tachykinine (hormonähnliche Substanzen) als Botenstoffe und deren verschiedene Rezeptoren an postsynaptischen Nervenzellen bei der Entstehung des Gelenkschmerzes spielen. Aus der Kenntnis der Bedeutung der excitatorischen Aminosäuren und der Tachykinine werden Einsichten erwartet, ob einzelne Rezeptortypen durch Antagonisten zu inhibieren sind, was für die Therapie von Schmerzen sinnvoll wäre. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass einzelne Rezeptoren wichtig sind bei der Entste-

Tab. 2: Zitierverteilung aller Primäpublikationen der angewandten Forschung.
Anzahl der Zitierungen: n = 127; Zitierhäufigkeit und Zitierverteilung auf den Zeitraum: 1.1.1995 - 15.3.2005

Forschungs-vorhaben	Jahr der Beantragung	Primär-zitate	Sekundär-zitate											
				1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
A	1991	4	55	3	16	8	6	3	4	6	4	5		
D	1992	1	18	7	1	2	2	1	1		2	2		
G	1992	2	18	1	4	4	3	4		2				
J	1992	2	0											
L	1992	9	23		6		3	1	3	3	2	2		3
M	1993	3	11	2	3	3		1	1		1			
P	1993	2	2		2									
Summe		**23**	**127**	**13**	**32**	**17**	**14**	**10**	**9**	**11**	**9**	**9**		**3**

hung von Schmerzen im normalen und im entzündeten Kniegelenk. Dabei könnte ein weitergehendes Verständnis der Rolle der Rezeptoren zu einem neuen Weg der therapeutischen Intervention von Entzündungsschmerzen führen.

Aus dieser Forschung resultieren 5 Primärpublikationen. Diese wurden in 229 Veröffentlichungen, darunter in 14 klinischen Studien zitiert.

Erkenntnisse aus den weitergeführten Experimenten an Tiermodellen: Die Autoren der Folgestudien haben mehrheitlich die in der Primärstudie publizierten Ergebnisse zitiert und als Faktum beschrieben (die umfangreiche spezielle Literatur hierzu liegt beim Erstautor vor).

15 Autoren haben die Ergebnisse bestätigt, davon
- 6 Autoren bei gleicher Tierart und bei gleichem Tiermodell (Spezies: Ratte)
- 7 Autoren bei gleicher Tierart, aber bei anderen Tiermodellen der Entzündung und
- 2 Autoren bei Schafen und Fröschen

7 Autoren diskutieren die Ergebnisse kontrovers, teilweise kontrovers bzw. widersprechen den im Primärzitat gefundenen Ergebnissen:
- 3 Autoren bei gleicher Tierart und gleichem Tiermodell (Spezies: Ratte)
- 2 Autoren bei gleicher Tierart, aber bei anderen Modellen der Entzündung
- 2 Autoren bei anderer Tierart und anderer Methodik: Primaten und Katzen (Makaken, teilweise Übereinstimmung), (Katze, widersprüchliche Ergebnisse).

1 ausschließlich klinisch orientierte Zitierung. Diese Zitierung beschreibt den klinischen Einsatz des NK1-Rezeptor-Antagonisten. Allerdings ist die von dem Antragsteller im Tierversuch hergeleitete und vermutete (!) analgetische Wirkung beim Menschen ausgeblieben. Dafür konnte eine schon bekannte Wirkung (gegen Erbrechen) bestätigt werden. Diese Wirkung ist allerdings schon im Tierversuch und in klinischen Versuchen erprobt worden (Diemunsch et al., 1999).

3.4.3 Forschungsvorhaben K (Grundlagenforschung)

Ziel des von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Vorhabens innerhalb eines so genannten Sonderforschungsbereiches (SFB), der zwischen 1991 und 1993 mit insgesamt 6,6 Millionen DM bezuschusst wurde, war die Aufklärung von Expression und Regulation der induzierbaren Stickstoffmonoxid (NO)-Synthese bei chronisch verlaufenden wie auch bei selbstheilenden Parasiteninfektionen an Inzucht-Mäusen. Die Forschung sollte das Verständnis für derartige Erkrankungen verbessern wie auch Möglichkeiten eröffnen, immunologisch auf derartige Erkrankungen Einfluss zu nehmen.

In einer Studie konnte zwar bestätigt werden, dass die NO-Synthese beim Menschen wie beim Tier unter Parasitenbefall hoch ist. Es wurde aber keine Therapieempfehlung, sondern nur eine Spekulation ausgesprochen (Serarslan et al., 2005).

3.4.4 Forschungsvorhaben L (Grundlagenforschung)

Die Studie hatte zum Ziel, durch Untersuchungen an der Ratte Aufschlüsse über die Behandlung und Prophylaxe des akuten Nierenversagens (ANV) in 3 verschiedenen Modellen zu erlangen. Die Autoren gaben Hinweise auf die gewünschten neuen therapeutischen Ansätze, speziell für Urodilatin (URO).

Aus dieser Forschung resultieren u.a. zwei klinische Studien (de Vriese 2003). Erkenntnisse aus diesen beiden Studien: Einerseits existierte schon eine klinische Studie an Kindern über die Ausscheidung von Urodilatin (URO) im Urin, die keine signifikanten Unterschiede zwischen gesunden Kindern und Kindern mit ARF (*acute renal failure*) bzw. CRF (*chronic renal failure*) feststellen konnte. Daneben ging aus dieser Publikation hervor, dass URO mindestens seit 1992 therapeutisch beim Menschen ohne spürbare Nebenwirkungen eingesetzt wird (Seemann et al., 1998).

Aus diesem Forschungsvorhaben ist tatsächlich die einzige klinische Studie mit einer Therapieempfehlung hervorgegangen: Allerdings nicht für den Menschen, sondern (bezeichnenderweise) für Kleintiere (Rieser, 2005).

4 Diskussion

Die Ergebnisse der Zitierungsstudie sind bemerkenswert und spektakulär zugleich. Sie zeigen ein ernüchterndes Bild über den wahren klinischen Wert von Tierversuchen. Auch wenn die Anzahl der bearbeiteten Anträge (n = 16) und die daraus resultierenden Primärpublikationen (n = 63) eine begrenzte Stichprobe darstellen, so repräsentieren sie doch einen Forschungszeitraum von 3 Jahren an drei bayerischen Universitäten und mit den zitierten Folgepublikationen (n = 1.183) einen Zeitraum von über 10 Jahren (1992 bis 2005), so dass die Ergebnisse durchaus Aussagen über die wissenschaftliche Qualität und letztlich über die Unerlässlichkeit von tierexperimentellen Versuchsvorhaben zulassen.

Nach unseren vorhergehenden Recherchen ist es den Wissenschaftlern der oben erwähnten drei bayerischen Universitäten gelungen, ihre eigenen Hypothesen zumindest zu einem Drittel (17 aus 51 Anträgen) am Tier erfolgreich umzusetzen (Lindl et al., 2001).

Aus den resultierenden 63 Primärzitaten kann doch nach mehr als 12 Jahren mit guter Berechtigung gefordert werden, dass ein gewisser Prozentsatz einen substanziellen Beitrag zur Entwicklung neuer Therapien am Menschen leisten sollte. Dieser Anspruch wurde ja von den Antragstellern selbst erhoben.

In unserer Studie sinken die Zitierungen schon nach 5 Jahren der Erstpublikation wieder. Bei der angewandten Forschung ist die Zitierungshäufigkeit schon nach 10 Jahren nahezu bei Null. Sie zeigt ferner auf, dass es zwar durchaus möglich ist, Forschung zum Nutzen der jeweiligen Tierspezies durchzuführen, dass die Übertragbarkeit auf eine andere Spezies oder gar auf die Entwicklung von Therapien auf den Menschen jedoch höchst problematisch ist.

Ähnliche Resultate liefert die Literaturrecherche von Dagg und Seidle (2004), die sogar einen Zeitraum von 15 Jahren umfasste und nahezu 600 Publikationen auswertet. Bei dieser kritischen Zitierungsstudie wurde ebenfalls untersucht, ob aus einer der führenden Kliniken Kanadas, der auch viele tierexperimentelle Forschungsgruppen angeschlossen sind, neue Therapieansätze entwickelt wurden. Sie konnten nur einige wenige Publikationen ausmachen, die mehr als 15-mal zitiert wurden, während die Mehrzahl zwischen keiner

Zitierung und 9 pro Jahr schwankten. Zudem war es auch in dieser Studie evident, dass keine der zitierten Veröffentlichungen letztlich zu einer klinischen Anwendung führte, obwohl im Laufe dieser 15 Jahre erhebliche Mittel für die tierexperimentelle Forschung bereitgestellt wurden (ca. 70 Millionen Can. $).

Die Studie von Pound et al. (2004) zeigt ebenfalls, dass die klinischen Symptome bei Mensch und Tier stark divergieren und es sehr schwierig ist, erfolgreiche Parallelen herzuleiten und umzusetzen. Die Schlussfolgerung auch dieser Autoren war, dass die Ansätze bei den Tierversuchen (künstliche Erzeugung von Krankheiten, gentechnisch veränderte Tiere als Krankheitsmodelle, unkritische Auswahl der Spezies u. ä.) eine schlechte Grundlage für die Therapie von Krankheiten darstellen und demnach auch der messbare „Erfolg" zwangsläufig relativ klein ist. Von diesen Autoren wurde auch bemängelt, dass Tierversuche, egal ob Grundlagenforschung oder angewandte Forschung, keineswegs gut geplant werden. Dies steht im Einklang mit unseren eigenen Untersuchungen (Völkel und Labahn, 1997; Lindl et al., 2001). Aus dem Vergleich der Antragsargumente und dem gemessenen Ergebnis geht aus der vorliegenden Studie hervor, dass der „Erfolg" (eine Therapie am Menschen oder andere Ziele, wie sie gesetzlich definiert sind) nur gering ist und eher schlecht geplant scheint. Es müsste z.B. wissenschaftlich sehr gut unterschieden werden zwischen einer Studie am gesunden Tier, an einem Tier, das experimentell „krank" gemacht wird, und der individuellen Erkrankung des Menschen. Hier einfache Parallelen herzustellen und gar Folgerungen für die Therapie zu ziehen, ist problematisch und wissenschaftlich nicht gerechtfertigt.

Tierversuche seien in der Biomedizin ganz normal, so hört und liest man von Wissenschaftlern: Sie dienen menschlichen Bedürfnissen; Forscher nutzen dabei die vielfältigsten wissenschaftlichen Möglichkeiten und verweisen darauf, dass verbesserte Operationsmethoden, Impfverfahren, neue Antibiotika, wesentliche Fortschritte in der Krebsbehandlung selbstverständlich zunächst mit Hilfe von Tierversuchen entwickelt und erprobt worden seien (Brune, 2002).

Forschung am Tier und Forschung für den Menschen muss nach strengsten wissenschaftlichen und ethischen Kriterien ausgerichtet sein und darf nicht allein dem Zufall ausgesetzt sein. Sie ist zwar nicht voraussehbar, jedoch müssen naturwissenschaftlich orientierte biologische Forschungen gut geplant und ethisch vertretbar sein, gerade was die belastenden Versuche an Tieren betrifft.

Es zeugt nicht von einer guten Planung, wenn, wie aufgezeigt, experimentell erhaltene Ergebnisse von Autoren der Folgestudien bei gleicher Tierart und bei gleichem Tiermodell teils bestätigt, teils kontrovers diskutiert bzw. komplett widersprochen werden. Tierversuche werden, wie es unsere vorhergehende Analyse zeigte, nach einem eingeführten, Jahrzehnte alten Design geplant, eingereicht und genehmigt. Bei der ethischen Vertretbarkeit wird der zu erwartende hohe Erkenntnisgewinn für den Menschen mit den relativ geringen Belastungen der Tiere begründet, wobei die Einschätzung der Antragsteller in vielen Fällen nicht den tatsächlichen Belastungen, die sie den Tieren maximal zufügen werden, entspricht. Oft orientieren sich die Wissenschaftler nach dem geringsten Belastungsgrad (Völkel und Labahn, 1997; Lindl et al., 2001).

Bis vor kurzem war in Deutschland auf Grund ihres Verfassungsranges die Freiheit der Forschung und Lehre auch bei Tierversuchen einziges und absolutes Kriterium. Dies hat sich allerdings seit der Einführung des Tierschutzes als Grundrecht formal zumindest geändert, wenn auch die Konsequenzen daraus bisher nicht zu spüren sind, vor allem was die belastenden Tierversuche betrifft (Gruber und Hartung, 2004).

Ferner muss bei den deutschen Behörden die mangelnde Bereitschaft kritisiert werden, so sorgfältig wie möglich zu prüfen. Dies spiegelt sich in den unterschiedlichen Ablehnungsquoten der einzelnen Regierungspräsidien wider, die verschieden streng beurteilen. Oft fehlt der Wille dazu, um mögliche Konflikte zu vermeiden, manchmal fehlt aber auch der Sachverstand.

Aufgrund der Erkenntnisse aus dieser Studie und den zwischenzeitlich erfolgten oben erwähnten weiteren wissenschaftlichen Veröffentlichungen zu der Problematik der Effizienz von Tierversuchen ergeben sich folgende Forderungen:

> Die Voraussetzungen, um aus Tierversuchen „vorhersehbare Resultate der Tierversuche für den Menschen" zu erhalten, sind komplex und nur im konkreten Einzelfall zu beurteilen. Deshalb verbietet sich unseres Erachtens eine pauschale Versuchsbegründung und speziell bei belastenden Tierversuchen. Unsere eigenen Untersuchungen haben nämlich gezeigt, dass je höher die Belastung bei Tierversuchen ist, desto geringer die Aussagekraft und damit die „Erfolgsquote"(Lindl et al., 2001).

> Die methodische Voraussetzung zur Auswahl eines Tiermodells unter besonderer Berücksichtigung menschlicher Erkrankungen ist bisher nur unzureichend gegeben. Wie eine neue Studie zeigt, enthalten medizinisch orientierte Forschungsveröffentlichungen in der Mehrzahl methodische Fehler, die den Wert solcher Veröffentlichungen erheblich beeinträchtigen (Dagg and Seidle, 2004). Deshalb muss in der angewandten Forschung ein besserer und wissenschaftlich nachvollziehbarer Standard gefordert werden, was bei der angewandten *in vitro* Forschung schon als *„Good Cell Culture Practice"* verwirklicht ist (Lindl, 2002, Philipp et al., 2002).

> Eine weitere Voraussetzung zur Auswahl eines Tiermodells sollte eine gute und bewiesene Übereinstimmung menschlicher und tierischer Zellen in jedem speziellen Falle sein. Dabei ist zu prüfen, ob das Ziel nicht durch die Änderung der Fragestellung mittels tierversuchsfreier Methoden erreicht werden kann.
Dies ist zwar zumindest in Deutschland schon gesetzlich vorgegeben, jedoch ernsthaft kann dies gerade bei der Grundlagenforschung bisher kaum erfüllt werden, da die Fragestellung, die bisher keineswegs angezweifelt werden kann, von sich aus untauglich ist, eine tierversuchsfreie Forschung durchzuführen.

> Ferner müssen nach deutschem Recht tierexperimentelle Versuchsvorhaben mit der Unerlässlichkeit für das menschliche Wohl oder für den möglichen Erkenntnisgewinn am Tier be-

gründet werden. Eine Erklärung der Unerlässlichkeit ist wissenschaftlich begründet, unter Berücksichtigung des jeweiligen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnis im Tierversuchsantrag, darzulegen. Da dies bisher materiell nicht überprüft wurde, stellt diese Erklärung eine reine im Raum stehende Behauptung der Antragsteller dar. Ethisch vertretbar sind Tierversuche tatsächlich dann, wenn die erhofften Erkenntnisse ein klinisches Potenzial enthalten bzw. einen prädiktiven Wert für den Menschen beinhalten. Dieser „Vorhersagewert" ist Voraussetzung für die späteren vorklinischen und klinischen Entwicklungsphasen. Jedoch gibt es sicherlich auch Argumente, die für eine reine Grundlagenforschung am Tier sprechen, ohne eine Anwendung am Menschen. Dies ist jedoch in unserem Falle bei keiner Begründung in den Anträgen angegeben worden.

>Bei der angewandten Forschung ergäbe sich durchaus als Erstes die *in vitro* Fragestellung, denjenigen tierischen Zelltyp für die jeweilige Fragestellung/Untersuchung herauszufinden, der dem menschlichen Zelltyp vergleichbare Ergebnisse liefert. Anschließend wäre ein *in vitro/in vivo* Abgleich vorzunehmen, ob die beteiligten Organe und Organsysteme von diesem Tiermodell auch mit denen des Menschen vergleichbar sind. Erst danach kann eine plausible Folgerung, dass die beteiligte Zellen, Organe und Organsysteme mit denen des Menschen vergleichbar sind, wissenschaftlich belegt werden (Foster and Braddock, 2004).

>Das Tier als empfindsames Lebewesen ist bisher noch unzureichend berücksichtigt worden. Versuchstiere, wie Mäuse und Ratten leben in engen Käfigen ohne jegliche artgerechte Haltung. Die bisherigen Unterbringungen und Haltungen der Tiere zu Laborzwecken sind Gefängnis und Massentierhaltung in einem. Dies betrifft genauso die Belastung der Tiere im aktuellen Versuch. In der vorausgegangenen Studie war auffallend, dass der Anteil der am Tiermodell erfolgreichen Versuchsvorhaben mit zunehmender Belastung abnahm (Lindl et al., 2001). Auch hier müsste, ähnlich wie in der Schweiz schon gefordert, die ethische Abwägung bei hoher Belastung des Tieres so geschehen, dass man auf einen möglichen Erkenntnisgewinn verzichtet, wenn die Belastung der Versuchstiere eine zu definierende Grenze überschreitet. Für Deutschland wäre schon eine konsequente Anwendung des Schweizer Belastungskatalogs (Bundesamt für Veterinärwesen, 1994) bei Tierversuchen ein deutlicher Fortschritt.

5 Schlussbetrachtung

Bei stringenter Anwendung der gesetzlichen Forderung nach der Unerlässlichkeit eines Tierversuchs nach heutigen wissenschaftlichen Kenntnissen hätte rund die Hälfte der analysierten Versuchsvorhaben seinerzeit nicht genehmigt werden dürfen. Dass sich die Durchführung von Tierversuchen für Tierexperimentatoren unerlässlich darstellt, liegt einzig und alleine an der Fragestellung.

Durch eine andere Fragestellung, durch die Prüfung von anderen Hypothesen, zu deren Beantwortung keine Tierversuche nötig sind, könnten Wissenschaftler individuell entscheiden, ob das angepeilte Ziel den Einsatz von Tierversuchen überhaupt rechtfertigt (Gruber und Hartung, 2004). Dies kann nur dadurch erreicht werden, dass diejenige Forschung, die sich einer grundsätzlichen Umkehr hin zur schmerzfreien Forschung verschreibt, besser und effektiver gefördert wird, wobei die Abkehr von belastenden Tierversuchen auch in der Grundlagenforschung Vorrang haben muss.

Jedoch scheinen Tierexperimentatoren nicht in erster Linie das Tier, sondern das Ziel ihrer Forschung zu sehen, wobei sie die ethische Verantwortung gegenüber den Menschen höher einschätzen als für das Tier (Rusche, 2003).

Diese vermutete Einstellung der Wissenschaftler wird von den Erkenntnissen dieser Studie nicht untermauert, da die Ziele nicht erreicht worden sind. So erhoffen sich die Autoren dieser Studie, dass künftig die Antragsteller nur noch plausible und schlüssig dargelegte tierexperimentelle Anträge einreichen, dass die Genehmigungsbehörden Entschlossenheit zeigen, nur noch solche tierexperimentelle Anträge zu genehmigen, bei denen die Belastung der Versuchstiere minimiert ist und die Methodik sowie die Wahl der Versuchstiere entsprechend den obigen Ausführungen wissenschaftlich plausibel dargelegt worden sind. Diese Forderung steht auch im Einklang mit einer Wunschliste des Tierschutzes, wie sie in einer kürzlich stattgefundenen Tagung der evangelischen Akademie in Bad Boll erstellt wurde (Gruber, 2004).

Eine Erfolgskontrolle von Tierversuchen ist notwendig für eine Reduzierung sowohl der Versuche als auch der Tierzahlen. So könnten Kriterien für die Rechtsanwendung abgeleitet werden, die es der tatsächlich prüfenden Behörde ermöglicht, Tierversuchsvorhaben z.B. aus ethischen Gründen abzulehnen. Der Verwaltungsaufwand könnte effizienter gestaltet werden, da erfolglose Tiermodelle und Tierversuchsmethoden nicht einfach Folgeanträge zulassen. Fördergelder könnten sinnvoller angelegt und neue Therapien effizienter und schneller erforscht werden.

Literatur

Allison, J. J., Kiefer, C. I., Weissman, N. W. et al. (1999). The art and science of searching MEDLINE to answer clinical questions. Finding the right number of articles. *International Journal of Technology in Assessement of Health Care, 15*, 281-96.

Brune, K. (2002). Animal Experimentation in Sciences: Sadistic Nonsense or Indispensable Necessity? *ALTEX, 19*, 130-136.

Bundesamt für Veterinärwesen (1994). Einteilung von Tierversuchen nach Schweregraden vor Versuchsbeginn (Belastungskategorien). CH-3097 Liebefeld-Bern. Information Tierschutz 1.04. http://www.admin.ch/bvet/0_index-intern/htm

Callaham, M., Wears, R.L. and Weber, E. (2002). Journal prestige, publication bias, and other characteristics associated with citation of published studies in peer-reviewed journals. *Journal of*

the American Medical Association, 287, 2847-50.

Dagg, A. I. and Seidle, T. K. (2004). Levels of Citation of Nonhuman Animal Studies Conducted at a Canadian Research Hospital. *Journal of Applied Animal Welfare Science, 7*, 205-213.

Diemunsch, P., Schoeffler, P., Bryssine, B. et al. (1999). Antiemetic activity of the NK1 receptor antagonist GR205171 in the treatment of established postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery. *British Journal of Anaesthesiology, 82*, 274-276.

Foster, M. and Braddock, M. (2004). To Guide the Process. Part II. *Animal Models. Screening*, 20-21.

Grant, J., Green, L. and Mason, B. (2003). From bedside to bench: Comroe and Dripps revisited. London: Brund University (HERG (Health Economics Research Group) Research Report No. 30.

Gruber, F. P. and Hartung, T. (2004). Alternatives to Animal Experimentation in Basic Research. *ALTEX 21, Supplement*, 3-31.

Gruber, F. P. (2004). Tierschutz in guter Verfassung? *ALTEX 21*, 90-94.

Lindl, T. (2002). *Zell- und Gewebekulturen*, 5. Auflage. Heidelberg: Elsevier-Verlag,

Lindl, T., Weichenmeier, I., Labahn, D. et al. (2001). Evaluation von beantragten und genehmigten tierexperimentellen Versuchsvorhaben in Bezug auf das Forschungsziel, den wissenschaftlichen Nutzen und die medizinische Relevanz. *ALTEX 18*, 171-178.

Pao, M. L. (1993). Perusing the literature via citation links. *Computational Biomedical Research 26*, 143-56.

Philipp, M. O., Falkner, E., Kapeller, B. et al. (2002). Good Cell Culture Practice. Entwicklung einer relationalen Datenbank für die Zellkultur. *ALTEX, 19*, 21-27.

Plous, S. and Herzog, H. (2001). Animal research. Reliability of protocol reviews for animal research. *Science., 293*, 608-9.

Pound, P., Ebrahim, S., Sandercock, P. et al. (2004). Where is the evidence that animal research benefits humans? *British Medical Journal, 328*, 514-517.

Reines, B. P. (1991). On the locus of medical discovery. *Journal of Medicine and Philosophy 16*, 183-209.

Rieser, T. M (2005). Urinary tract emergencies. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practise, 35* 359-373.

Rusche, B. (2003). The 3Rs and Animal Welfare – Conflict or the Way Forward? *ALTEX 20, Supplement*, 63-76.

Schön, J., Yanes, G. and Gabel, V.-P. (1994 a). Indocyanin green enhanced diode laser photocoagulation in albino rabbits. *Investigations in Opthalmological Vision Science, 35*, 1506 (ARVO Abstracts).

Schön, J., Yanes, G. und Gabel, V.-P. (1994 b). Indocyaningrün verstärkte Diodenlaserphotokoagulation bei Albinokaninchen. *Opthalmologe 91*, Supplement 1, 134.

Seemann, T., Meyer, M., Schmitt, C. P. et al. (1998). Urinary excretion of urodilatin in healthy children and children with renal diseas. *Pediatric Nephrology, 12*, 55-59.

Serarslan, G, Yilmaz, H. R. and Sogut, S (2005). Serum antioxidant activities, malondialdehyde and nitric oxide levels in human cutaneous leishmaniasis. *Clinical and Experimental Dermatology 30*, 267-271.

Slakter, J. S., Yannuzzi, L. A., Sorenson, J. A. et al. (1994): A pilot study of indocyanine green videoangiography-guided laser photocoagulation of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology, 112*, 465-72.

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

de Vriese, A .S. (2003). Prevention and treatment of acute renal failure in sepsis. *Journal of the American Society of Nephrology, 14*, 792-805.

Danksagung

Die Ergebnisse dieser Studie wurden bei dem 12. Kongress über Alternativen zu Tierversuchen an der Universität Linz, Österreich, als Poster vorgestellt und mit dem Posterpreis LINZ 2004 ausgezeichnet. Wir bedanken uns beim Zentrum für Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen (ZET) und bei der VIER PFOTEN-Stiftung für Tierschutz für die Auszeichnung.

Weiterhin bedanken wir uns bei I. Weichenmeier und B. Lewandowski für die Mithilfe bei der Literaturauswertung und bei Ernst W. Henrich für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Toni Lindl
Institut für angewandte Zellkultur
Balanstr. 6
D-81669 München
E-Mail: I-A-Z@t-online.de