



Tierversuche in der biomedizinischen Forschung

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

Toni Lindl¹, Manfred Völkel² und Roman Kolar³

¹Institut für angewandte Zellkultur, D-München, ²Tierversuchskommission Nordbayern, Regierung von Unterfranken, D-Würzburg, ³Tierschutzakademie 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 ausschließlicher 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 Zitiervorlauf 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 aufzuklären 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 Zitiervorlauf, 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

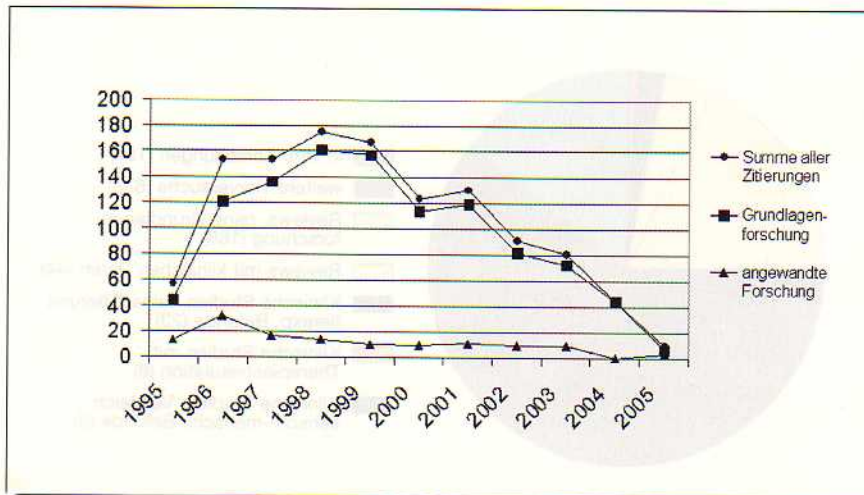


Abb. 1: Zeitlicher Verlauf sowie Häufigkeit aller Zitierungen innerhalb von 10 Jahren.

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 hinwies,

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 Sekundärzitate 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 Sekundärzitate 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.

