

# Die Hürden für den Einsatz humanbasierter Methoden ...und wie man sie überwinden kann

## Die Hürden für den Einsatz humanbasierter Methoden

### ...und wie man sie überwinden kann

**Archibald et al. geben einen Überblick über die Gründe, warum trotz bereits vorhandener tierversuchsfreier Methoden Tierversuche weiterhin durchgeführt werden und als Standard gelten. Dabei spielen Schwierigkeiten bei der Weiterentwicklung tierversuchsfreier Methoden eine Rolle, vor allem aber Hindernisse bei der Validierung und der rechtlichen Einordnung neuer Methoden.**

Es gilt als unethisch, Menschen für Versuche zu „benutzen“, um neue Medikamente auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit zu überprüfen. Doch letztendlich tun wir genau das. Mehr als 90% aller Medikamente, die im Tierversuch als sicher und wirksam eingestuft werden, fallen in den klinischen Studien, d.h. den Studien an gesunden Probanden und Patienten durch, entweder weil sie entgegen der Annahme beim Menschen nicht wirken oder, was schlimmer ist, weil sie beim Menschen Nebenwirkungen hervorrufen, die im Tierversuch nicht auftraten. Da Tierversuche also offensichtlich nicht vorhersagen können, ob und wie ein neues Medikament sich auf den menschlichen Körper auswirkt, werden letztlich unsichere Medikamente am Menschen getestet.

Wir sollten uns darauf konzentrieren, so wenig Schaden wie möglich anzurichten. Eine Möglichkeit ist das sog. Microdosing, bei dem freiwilligen Probanden winzigste Dosen einer Substanz verabreicht werden. Weiterhin stehen sog. in vitro- (z.B. Zellkulturen) und in silico-Methoden (z.B. computerbasierte Organmodelle) zur Verfügung. Solche tierversuchsfreien Methoden können, so die Autoren, zusammen mit wenig riskanten klinischen Studien Tierversuche in Zukunft ersetzen.

Um zu zeigen, welche Tierversuche ungeeignet sind, werden immer wieder Untersuchungen durchgeführt. Systematische Analysen zeigen, dass Tierversuche keinen oder einen allenfalls minimalen Einfluss auf die klinische Forschung bei verschiedenen Erkrankungen wie ADHS, Magersucht, Bulimie, Schlaganfall und Schädel-Hirn-Trauma hatten.

- Der Validierungsprozess für neue (tierversuchsfreie) Methoden ist lang und aufwendig. Außerdem garantiert eine Validierung noch keine rechtliche Anerkennung der Methode und umgekehrt ist eine Validierung nicht zwangsläufig notwendig, um eine rechtliche Anerkennung zu bekommen. Meist sind die Tierversuche der Goldstandard, dem die neuen Methoden gegenübergestellt werden. Da Tierversuche aber sehr unzuverlässige Ergebnisse liefern und oft mehr Fragen aufwerfen als sie beantworten, ist es fraglich, ob sie als Goldstandard geeignet sind. Der Vergleich einer neuen tierversuchsfreien Methode mit einem unzuverlässigen und ungeeigneten Tierversuch, der selbst niemals validiert worden ist, ist Zeit- und Geldverschwendung. Die Validierung an sich wird von den Autoren nicht in Frage gestellt, nur die Validierungsmethode. Denn es verhindert die Einführung neuer und besserer Testmethoden. Die Autoren fordern: neue Testmethoden, die die alten Methoden übertreffen, sollten diese auch ersetzen. Auch wenn es dadurch nur zu einer partiellen und schrittweisen Verbesserung kommt.

Nach der Validierung kommt eventuell die rechtliche Einordnung. Die meisten Firmen gehen davon aus, dass die Behörden Daten aus Tierversuchen fordern. Doch eigentlich wollen Behörden nur Daten, die ein gewisses Maß an Sicherheit geben, dass eine Substanz keinen Schaden anrichten wird. Die amerikanische FDA akzeptiert auch Daten aus tierversuchsfreien Methoden, jedoch haben sie den Text ihrer Regularien, in dem immer noch Tierversuche gefordert werden, bisher nicht geändert. Wird diese Formulierung also nicht an den neuen Tenor in der FDA angepasst, werden Firmen tierversuchsfreie Methoden weiterhin nicht durchführen bzw. sie maximal als Ergänzung zum Tierversuch einsetzen.

Ein gutes Beispiel ist der Draize-Test, der 1944 entwickelt wurde, um zu testen, ob eine neue Substanz Augen- oder Hautschäden verursacht. Bereits 2005 stellte die FDA fest, dass der Draize-Test nicht länger erforderlich ist, um eine neue Substanz zuzulassen. Trotzdem wurden 24% der 137 Substanzen, die zwischen 2011 und 2014 von der FDA zugelassen wurden, auf Haut- und Augenreizung getestet. In 94% (Hautreizung) bzw. 60% (Augenreizung) der Fälle wurde dazu der Draize-Test genutzt. Besonders schlimm dabei: die meisten der getesteten Substanzen (76%) waren für die systemische Anwendung gedacht und nicht für die äußere. Die Haut- und Augenreizungstests waren demnach völlig unnötig. Trotzdem ergaben sich für die betreffenden Firmen keinerlei negative Konsequenzen. Die Autoren fordern, dass so etwas nicht einfach toleriert wird. Firmen, die weiterhin Tierversuche nutzen, obwohl bessere und sicherere tierversuchsfreie Methoden zur Verfügung stehen, sollten nicht länger geschützt werden.

- **Quelle**  
Kathy Archibald, Tamara Drake, Robert Coleman: Barriers to the Uptake of Human-based Test Methods and How to Overcome Them. ATLA 2015: 43; 301-308

# Haltungsbedingungen verfälschen Tierversuchsergebnisse

- Die Standard-Haltungsbedingungen von Ratten, Mäusen und anderen Nagetieren verursachen körperliche und seelische Schäden bei den Tieren, weswegen die Verwendung von Tieren zu Versuchszwecken aus ethischen und wissenschaftlichen Gründen generell in Frage gestellt werden muss. Zu diesem Ergebnis kommt eine im Juli 2006 im Wissenschaftsjournal »Laboratory Animals« erschienene Studie.

Verhaltensforscher Dr. Jonathan Balcombe vom Ärztekomitee für verantwortliche Medizin in Washington untersuchte 200 Publikationen über die Haltungsbedingungen von Versuchsnagern. Normalerweise leben die Tiere in kleinen Plastikschränken mit Drahtdeckel, die wie Schubladen über- und nebeneinander in großen Regalen stecken. In den Kästen befindet sich üblicherweise außer den Tieren nur Einstreu und sonst nichts. Balcombes Ergebnisse: Ratten und Mäuse sind bereit für eine interessantere Umgebung, für die Möglichkeit Nester zu bauen und Sozialkontakt zu ihren Artgenossen zu pflegen Arbeit auf sich zu nehmen; Ratten in steriler Haltung haben kleinere Gehirne als Tiere in einer abwechslungsreichen Umgebung; einzeln gehaltene Ratten versuchen häufiger ihren Käfigen zu entkommen als in Gruppen lebende; Millionen Labormäuse in aller Welt kratzen, graben und drehen sich neurotische jede Nacht im Kreis, während die Experimentatoren längst nach Hause gegangen sind.

»Diese Ergebnisse sind ein weiterer Beweis dafür, dass es keine harmlosen Tierversuche gibt«, schließt Balcombe.

- **Quelle:**
- **Titel:** Laboratory Environments and Rodents' Behavioral Needs: A Review  
**Autor:** Jonathan Balcombe  
**Institut:** [Physicians Committee for Responsible Medicine \(PCRM\)](#), Washington, USA,  
**Zeitschrift:** Laboratory Animals, July 2006, 40(3), 217-235

# Mangelhafte Qualität von Tierversuchen

- **Eine aktuelle Studie attestiert erneut Schwachpunkte der tierexperimentellen Forschung. Die Ende November 2009 im Fachjournal PLoS ONE veröffentlichte Untersuchung wurde unter Federführung des Britischen Zentrums für Ersatz, Verfeinerung und Reduzierung von Tierversuchen durchgeführt. Sie offenbart eine unsaubere und lückenhafte Methodik bei der Planung und Durchführung von Tierversuchen, sowie bei der Auswertung der Daten und Präsentation der Ergebnisse.**

Untersucht wurden öffentlich finanzierte Versuche an Mäusen, Ratten und nicht-menschlichen Primaten, die in britischen oder US-amerikanischen Labors im Rahmen der biomedizinischen Forschung durchgeführt und zwischen Januar 1999 und März 2005 in Fachjournalen veröffentlicht wurden. Insgesamt 271 Veröffentlichungen wurden hinsichtlich der Angaben zu Versuchszweck, Anzahl, Alter, Gewicht und Geschlecht der verwendeten Tiere, sowie Auswahl der Gruppengrößen und statistischer Methoden begutachtet. Es zeigte sich, dass nur bei 59 Prozent der Studien ein Versuchszweck, Eigenschaften der Tiere und Angaben zur Tierzahl zu finden waren. Nur bei 70 Prozent der Veröffentlichungen, bei denen statistische Methoden angewandt wurden, wurde die Wahl der Analyse auch erläutert. Vier Prozent der Tierversuche enthielten gar keine Angaben zur Tierzahl. Von 48 Studien, die zwar im Methodenteil Angaben zur Tierzahl machten, waren diese im Ergebnisteil nicht nachvollziehbar oder widersprachen sogar dem Methodenteil. Wenig plausibel, oder gar nicht erst angegeben, waren in einigen Fällen auch die Auswahl der Gruppengrößen und Kriterien der Gruppenzusammensetzung.

Um eine Verzerrung der Versuchsergebnisse zu vermeiden, sind heute die sogenannte Randomisierung und Verblindung in der Wissenschaft Standard. Bei der Randomisierung werden die Tiere zufällig auf Gruppen aufgeteilt. Verblindung bedeutet, dass der Untersucher nicht weiß, welche Tiere welche Behandlung erhalten haben. Die Studie ergab, dass 87 Prozent der untersuchten Publikationen keine Randomisierung und 86 Prozent keine Verblindung erwähnten. Dies ist ein weiteres Indiz für die mangelhafte Qualität der untersuchten Tierversuchsstudien.

Insgesamt kam die Untersuchung zu dem Schluss, dass eine Reihe von Punkten im Versuchsausbau und in der Datenauswertung- und Darstellung unzureichend nachvollziehbar waren und somit nicht dem Anspruch der Transparenz und Genauigkeit entsprechen.

- **Quelle:**
- **Titel:** Survey of the Quality of Experimental Design, Statistical Analysis and Reporting of Research Using Animals

**Autoren:** Carol Kilkenny (1), Nick Parsons (2), Ed Kadyszewski (3), Michael F. W. Festing (4), Innes C. Cuthill (5), Derek Fry (6), Jane Hutton (7), Douglas G. Altman (8)

# Studie belegt: Kein Nachweis über angeblichen Nutzen von Tierversuchen

- **Den Autoren einer im Mai 2014 in der medizinischen Fachzeitschrift British Medical Journal veröffentlichten Studie zufolge fehlt der Nachweis über den Nutzen von Tierversuchen und Gelder, die in die tierexperimentelle Forschung investiert werden, bleiben einer für Mediziner und Patienten sinnvollen Forschung vorenthalten.**
- Als Kernaussagen formulieren die Autoren,
- dass die Durchführung, Veröffentlichung und Darstellung von tierexperimenteller Forschung unzureichend ist
- die Situation unethisch ist, da Tiere und Menschen Teil eines Wissenschaftssystems sind, das keine verlässlichen Ergebnisse liefert
- der systematische Nachweis über den klinischen Nutzen von Tierversuchen mangelhaft ist
- eine größere Genauigkeit und Rechenschaftspflicht notwendig ist, um die sinnvollste Verwendung öffentlicher Gelder zu gewährleisten.
- In der aktuellen Studie wurde die Literatur nach Hinweisen für den klinischen Nutzen von Tierversuchen durchforstet. Nur 25 Übersichtsarbeiten (Reviews) wurden gefunden, die die These untermauern, dass die tierexperimentelle Forschung eine medizinische Relevanz hat und selbst diese wenigen Veröffentlichungen ließen Zweifel an der Qualität und Aussagekraft aufkommen. Belege dafür würden sich häufen, dass mit Tierversuchen, wenn überhaupt, nur sehr dürftig Vorhersagen für den Menschen getroffen werden können.
- Eine Auswertung des britischen Nationalen Zentrums für Ersatz, Verfeinerung und Verminderung von Tierversuchen (NC3Rs) hatte 271 Tierversuche, die zwischen 1999 und 2005 durchgeführt wurden, unter die Lupe genommen. Es zeigte sich, dass nur bei 32 der 271 Versuchen (12 %) der tierexperimentellen Arbeiten anerkannte Methoden des Studiendesigns angewendet wurden.
- Eine Metaanalyse untersuchte systematisch Tierversuche hinsichtlich ihres Nutzens für den Menschen in den Bereichen Schlaganfall, neurologische Erkrankungen, Knochenkrebs, Multiple Sklerose und Parkinson. John Ioannidis, Professor für Gesundheitsforschung an der Stanford Universität, folgerte aus dieser Analyse, dass es nahezu unmöglich ist, sich auf Tierversuchsdaten zu verlassen, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis für den Menschen vorherzusagen.

- Zahlreiche Studien lassen den Rückschluss zu, dass selbst Ansätze, die sich im Tierversuch als sehr vielversprechend gezeigt haben, in der klinischen Studie am Menschen versagen und keine praktische Anwendung daraus resultiert. Beispielsweise zeigt eine Auswertung, dass weniger als 10 % der als vielversprechend erscheinenden Entdeckungen aus der Grundlagenforschung innerhalb von 20 Jahren zu klinischen Anwendungen führen. So folgte aus jahrzehntelanger Schlaganfallforschung und enormen Investitionen keine einzige Therapie für den Menschen. Ähnlich bei Versuchen an einem „etablierten Mausmodell“ zur amyotrophen Lateralsklerose (Erkrankung des motorischen Nervensystems). Von über 100 Wirkstoffen, die sich im „Tiermodell“ als wirksam erwiesen haben, wurden 92 im weiteren Verlauf der Medikamentenentwicklung aussortiert. Die verbleibenden acht Medikamente wurden an Tausenden Probanden getestet, mit dem Ergebnis, dass sie nicht die erwartete therapeutische Wirkung hatten.
- Die Autoren äußern, dass bei der großen Anzahl durchgeführter Tierversuche die Übereinstimmung einzelner Ergebnisse mit denen am Menschen purer Zufall ist. Sie gehen der Frage nach, ob eine bessere Qualität bei der Durchführung von Tierversuchen mehr Nutzen für den Menschen bringen würde. Mit Blick auf Studien, die diesem Anspruch genügen, zeigt sich jedoch unter anderem bei der Schlaganfallforschung, dass auch nach 10 Jahren keine klinisch relevanten Rückschlüsse gezogen werden konnten.
- Ein Projekt an einer englischen Universitätsklinik zielte darauf ab, mit einer besseren Schulung der Experimentatoren die Übertragbarkeit von Tierversuchsergebnissen auf den Menschen zu verbessern. Allerdings zeigte sich, dass die Motivation der Grundlagenforscher vielmehr in der wissenschaftlichen Entdeckungslust begründet lag als in der Absicht, klinisch anwendbare Erkenntnisse zu erlangen.
- Die Autoren der Studie bezeichnen die bestehende Situation als unethisch und kritisieren, dass schlechte Versuchsdesigns und methodische Ungenauigkeit bei vorklinischen Tests dazu führen, dass darauffolgende klinische Studien am Menschen versagen, Probanden potentiellen Risiken ausgesetzt werden und uns nützliche Therapien möglicherweise vorenthalten bleiben. Zudem sei es ethisch nicht zu rechtfertigen, Tieren in Versuchen, die ungenau durchgeführt werden und keine verlässlichen Ergebnisse liefern, Leid zuzufügen. Ebenso unethisch sei die Nicht-Veröffentlichung von Tierversuchsergebnissen, da dies dazu führe, dass Kenntnisse vorenthalten bleiben und folglich unnötigerweise weitere Tierversuche durchgeführt werden.
- **Originalveröffentlichung:**  
Pandora Pound, Michael B. Bracken: How predictive and productive is animal research? BMJ 2014; 348:g3719

# Riesige Unterschiede zwischen Mensch und Maus

- **Mäuse und Menschen reagieren auf Entzündungsprozesse und andere Verletzungen völlig unterschiedlich. Die medizinische Forschung solle daher ihren Schwerpunkt mehr auf die komplexen menschlichen Krankheiten legen, anstatt sich auf Tierversuche zu verlassen, ist das Fazit eines gerade erschienenen Fachartikels amerikanischer Wissenschaftler.**

Seit Jahrzehnten werden so genannte »Mausmodelle« in der biomedizinischen Forschung und Medikamentenentwicklung verwendet. Doch bei klinischen Studien, d.h. wenn die Wirkstoffkandidaten am Menschen getestet werden, erweisen sie sich fast immer als Fehlschlag. So haben 150 Substanzen, die sich im Tierversuch bei der Behandlung von schweren Entzündungen als wirksam erwiesen haben, allesamt beim Menschen versagt. Amerikanische Wissenschaftler untersuchten nun die Gründe für die schlechte Übertragungsquote.

In einer im Fachjournal Proceedings of the National Academy of Sciences erschienenen Studie verglichen die 39 Autoren von 20 US-amerikanischen und kanadischen Forschungsinstituten Genveränderungen von Mäusen und Menschen bei verschiedenen Verletzungen. Bei 167 Patienten mit einem stumpfen Trauma, 244 Patienten mit Verbrennungen von über 25% sowie acht Freiwilligen, die sich eine geringe Dosis Bakteriengift injizieren ließen, wurden Blutproben – bei den Verbrennungsoptionen bis zu einem Jahr lang - analysiert. Die Genveränderungen der Blutzellen wurden mit denen von 35 gesunden Personen verglichen. Obwohl die Patienten eine große Bandbreite bezüglich Alter, Geschlecht, Schweregrad der Verletzung und Behandlung aufwiesen, stimmten die Genaktivitäten weitgehend überein.

Bei Mäusen mit vergleichbaren Verletzungen waren größtenteils ganz andere Gene betroffen. Auch die Zeitdauer war eine andere. So kam es beim Menschen zunächst zu einem »Gen-Sturm« mit überschießenden Reaktionen und anschließenden Genveränderungen, die bis zu einem halben Jahr lang anhielten. Bei den Mäusen hingegen war alles nach ein paar Stunden oder Tagen vorüber.

Menschen reagieren auf Entzündungen offensichtlich viel stärker als Mäuse, was die Autoren mit der evolutionären Entwicklung begründen. Nager können verdorbene Lebensmittel zu sich nehmen, von denen Menschen krank werden würden. Die Dosis Bakterien, die ausreicht, bei einem Menschen einen Blutvergiftungsschock auszulösen ist eine Million Mal geringer als die tödliche Dosis bei Mäusen.

»Wir sind überrascht, dass die Ergebnisse von Menschen und Mäusen so schlecht übereinstimmen«, heißt es in dem Artikel. Die Autoren nahmen daraufhin noch Daten aus der Literatur unter die Lupe und fanden auch bei akuter Lungenentzündung, Infektionen und Strahlenkrankheit gravierende Unterschiede zwischen Maus und Mensch. »Offensichtlich sind kranke Patienten sehr viel komplexer als Modellsysteme«, folgern die Wissenschaftler. »Die vorherrschende Annahme, molekulare Ergebnisse aus Mausmodellen können auf den Menschen direkt übertragen werden, wird durch unsere Studie in Frage gestellt.«

## Quelle:

Seok J. et al.: Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. PNAS 2013: 110(9); 3507-3512 [doi: 10.1073/pnas.1222878110](https://doi.org/10.1073/pnas.1222878110)

# Begrenzte Vorhersagbarkeit von Medikamenten-Nebenwirkungen durch Tierversuche

- **Die Vorhersagbarkeit von Tierversuchsergebnissen im Hinblick auf schwere Nebenwirkungen nach Markteinführung von Medikamenten liegt bei nur 19%. Das bedeutet, 81% der bei Menschen aufgetretenen schweren Nebenwirkungen waren im Tierversuch nicht erkannt worden, so das Fazit einer niederländischen Studie.**
- Im Mai 2012 veröffentlichte ein 5-köpfiges Forscherteam der Universität Utrecht eine retrospektive Studie zur Qualitätssicherung im Bereich der Zulassung von neu entwickelten Medikamenten in der englischen Fachzeitschrift *Regulatory Toxicology and Pharmacology*.
- Ziel dieser Untersuchung war es, herauszufinden wie hoch der Vorhersagewert von Studienergebnisse aus Testungen an Tieren für die Medikamentensicherheit ist, d.h. ob bereits in der vorklinischen Testphase (also VOR der Untersuchung an freiwilligen menschlichen Probanden) schwere Nebenwirkungen, die beim Patienten erst nach der Markteinführung auftreten können, erkennbar sind.
- Die Wissenschaftler prüften in diesem Zusammenhang 43 Medikamente, bei denen insgesamt 93 schwerwiegende Nebenwirkungen aufgetreten waren.
- Es handelte sich um Arzneimittel aus zahlreichen Fachbereichen der Medizin, z.B. der Gastroenterologie, Onkologie, Immunologie, Kardiologie, Dermatologie, Orthopädie, Neurologie u.a.
- Als schwere Nebenwirkungen wurden Erkrankungen des peripheren Nervensystems, Blutungen und Durchbrüche im Verdauungstrakt, Nierenschäden, Herzinfarkte, Blutbildveränderungen mit Zerstörung der roten Blutkörperchen, vermehrtes Auftreten von Depressionen und plötzliches Einschlafen beschrieben.
- Von den insg. 93 ernsten Nebenwirkungen bei 43 verschiedenen Medikamenten waren nur 19% zuvor im Tierversuch identifiziert worden.
- Das bedeutet, dass die Sensitivität von Tierversuchen zur Prognose von schweren Nebenwirkungen beim Menschen lediglich 19% beträgt.
- **Quelle:**  
Peter J.K. van Meer, Marlous Kooijman, Christine C. Gispen-de Wied, Ellen H.M. Moors, Huub Schellekens: The ability of animal studies to detect serious post marketing adverse events is limited. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2012: 64(3); 345-349



# Tierversuchsergebnisse unbrauchbar

- **Eine Ende April 2014 in der Fachzeitschrift Nature Methods veröffentlichte Studie kommt zu dem Ergebnis, dass männliche Experimentatoren Nagetiere derart in Stress versetzen, dass die Ergebnisse zusätzlich verfälscht werden. Durch den Stress vermeiden die Tiere Schmerzen zu zeigen. Dieser Umstand wird zwar seit langem vermutet, Experimentatoren aus Kanada gingen diesem Phänomen nun mittels weiterer Tierversuche nach.**
- Den Tieren wurde zum Vergleich von männlichen und weiblichen Experimentatoren eine Injektion in das Fußgelenk verabreicht und die Schmerzreaktion mittels der „Maus-Mimik-Skala“ bewertet. Männern gegenüber unterdrückten die Tiere ihren Schmerz um 40 %. Bei den Nagern wurde ein erhöhter Spiegel an Stresshormonen im Blut nachgewiesen. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich, wenn ein anderes männliches Tier wie Meerschweinchen, Ratten, Katzen und Hunde in der Nähe war. Nur bei Anwesenheit männlicher Käfiggenossen war dieser Effekt nicht nachweisbar.
- Im sogenannten „Offenen-Feld-Test“ wurde zudem das Angstverhalten analysiert – Tiere, die das offene Feld meiden und sich am Rand aufhalten, gelten als ängstlich. Auch hier verursachte die Anwesenheit von Männern verstärkt Stress für die Tiere. Weiter wurde entweder ein T-Shirt mit Männergeruch in die Nähe der Tiere gelegt oder der männliche Achselgeruch in den Käfig der Tiere eingeleitet – in beiden Fällen waren die Schmerzäußerungen wiederum unterdrückt. Beim gleichen Versuch mit weiblichem Geruch zeigte sich kein Einfluss.
- Die Experimentatoren werteten zudem vergangene Tierversuchstudien aus, bei denen es um die Schmerzempfindlichkeit auf heißes Wasser ging, und fanden heraus, dass Tiere, die von Männern behandelt worden waren, ihren Schmerz stärker unterdrückten als die von Frauen behandelten.
- Für diese Erkenntnis wurde also eine Reihe von Tierversuchen durchgeführt. Anstatt aus dem bereits bekannten Wissen, dass die Übertragung der Tierversuchsergebnisse auf den Menschen bereits unabhängig vom Geschlecht des Experimentators einem Lotteriespiel gleicht, die Konsequenzen zu ziehen und tierversuchsfreie Forschungswege zu gehen, empfehlen die Autoren, dass bei der Veröffentlichung der Tierversuche das Geschlecht des Experimentators angegeben werden soll. Zudem wird vorgeschlagen, die statistischen Methoden dahingehend anzupassen, dass diese Variabilität ausgeglichen wird.
- Diese Studie belegt aufs Neue, welche Zufallsprodukte die Ergebnisse von Tierversuchen sind und wie krampfhaft, nur des Ergründungseifers wegen, am Tierversuch geklammert wird.
- **Originalpublikation:**  
Mogil, S. et al.: Olfactory exposure to males, including men, causes stress and related analgesia in rodents. Nature Methods, 2014: 11, 629–632, DOI: 10.1038/nmeth.2935

# »Tiermodelle« können schädliche Wirkungen für den Menschen nicht vorhersagen

- Eine im Januar 2009 veröffentlichte Studie untersuchte, ob sogenannte »Tiermodelle« potentielle Risiken für den Menschen vorhersagen können. Die Autoren gingen der Frage nach, ob es - insbesondere in den Bereichen Toxikologie und Pathophysiologie - zuverlässige Belege für die Brauchbarkeit von »Tiermodellen« für die Vorhersage möglicher Reaktionen von Menschen auf bestimmte Substanzen oder Therapien gibt. Das Ergebnis belegt, dass Mensch und Tier, sowie verschiedene Tierarten untereinander, nur unzureichende übereinstimmende Reaktionen zeigen, so dass »Tiermodelle« in der Vorhersage toxischer Wirkungen für den Menschen versagen.

Die Autoren führen verschiedene Studien an, in denen Aussagen zur Vorhersagekraft des »Tiermodells« für den Menschen getroffen werden und analysieren diese. Nicht berücksichtigt wurden dabei »Tiermodelle«, die in der Grundlagenforschung verwendet werden, da den Autoren zufolge hier von vornherein kein Anspruch auf ihre Vorhersagefähigkeit erhoben wird.

Die Untersuchung fordert, dass »Tiermodelle«, die der angeblichen Vorhersage der menschlichen Reaktion dienen, auch dahingehend überprüft werden müssen, ob und inwieweit sie diesen Anspruch erfüllen. Kann eine Versuchsanordnung, keine korrekten Vorhersagen für den Menschen treffen oder liefert sie nur ab und zu treffende Ergebnisse, dürfe diesem Modell keine Vorhersagefähigkeit zugebilligt werden.

Als Beispiel der Untersuchung des Vorhersagewertes eines »Tiermodells« für den Menschen wird eine Studie angeführt, in der die Wirkung von sechs Medikamenten im Tier und im Menschen verglichen wurde. Im Ergebnis zeigten Mensch und Tier in ca. 50% der Fälle eine ähnliche Empfindlichkeit, ein Ergebnis, das sich auch mit dem Werfen einer Münze erzielen lässt. Eine zuverlässige Vorhersage der Wirkung am Menschen konnte aus dem Tierversuch nicht getroffen werden.

In einer 1994 durchgeführten Studie wurden insgesamt 91 menschliche Vergiftungsreaktionen, die durch die Einnahme von 64 bereits auf dem Markt befindlichen Arzneien auftraten, mit der Wirkung am Tier verglichen. Im Tierversuch konnten 39 der 91 (43 %) klinisch beobachteten Fälle toxischer Effekte im Tierversuch nicht bestätigt werden. Dabei wurde als positive Vorhersage bereits gewertet, wenn nur irgendein Tier eine dem Menschen vergleichbare Reaktion zeigte.

Im Fall von Thalidomid (Wirkstoff des Schlaf- und Beruhigungsmittels Contergan) zeigte sich, dass die Vorhersage der missbildenden Wirkung am Menschen auch durch zahlreiche Versuche an verschiedenen Tierarten nicht zuverlässig getroffen werden konnte. Um rückwirkend die bekannten Effekte von Contergan zu beurteilen, wurde an verschiedenen »Tiermodellen« getestet. Neun Arten nicht-menschlicher Primaten zeigten die beim Menschen typischen Missbildungen von Armen und Beinen. Bei der Testung von 15 weiteren Substanzen, die beim Menschen als schädlich für das Ungeborene gelten, zeigten nur acht nicht-menschliche Primaten vergleichbare Missbildungen. Insgesamt ließen sich bei den unterschiedlichen getesteten »Tiermodelle« eine Vielfalt verschiedener Reaktionen beobachten, so dass zuverlässige Rückschlüsse für den Menschen nicht möglich waren.

Die sogenannte Olsen-Studie aus dem Jahr 2000 hatte zum Ziel, den Nutzen von »Tiermodellen« in der Vorhersage von Vergiftungen am Menschen nachzuweisen. Hierzu wurden von zwölf Pharmafirmen die Ergebnisse aus Versuchen an »Tiermodellen« dahingehend überprüft, ob sie mit der klinischen Beobachtung am Menschen übereinstimmten. Insgesamt wurden 150 Substanzen und 221 bekannte menschliche Vergiftungsfälle berücksichtigt. Im Ergebnis zeigte sich ein als positive Übereinstimmungsrate bezeichneter Wert von 63 % bei Nicht-Nagetieren und von 43 % bei Nagetieren.

- Als Kritik an der Olsen Studie führen die Autoren an, dass diese im Auftrag der Industrie durchgeführt wurde, die möglicherweise ein besonderes Interesse daran hat, das »Tiermodell« als gute Wissenschaft zu bestätigen, so dass die Neutralität der Untersuchung nicht gewährleistet ist. Um die Ergebnisse aus Tierversuchen bezüglich der Relevanz für den Menschen positiver erscheinen zu lassen, wurden zudem neue Begriffe wie »positive Übereinstimmungsrate« erfunden, die kein Bestandteil der in der Wissenschaft üblichen statistischen Analysemethoden sind. Hiermit wird fälschlicherweise eine gute Vorhersagefähigkeit von »Tiermodellen« für den Menschen suggeriert. Darüber hinaus ging es in der Olsen-Studie um die Bestätigung von Effekten am Tier, die bei Menschen bereits bekannt waren. Dabei wurde jedes Tier, das dem Menschen vergleichbar reagierte, als positives Ergebnis gewertet – auch wenn von sechs untersuchten Tierarten nur eine die gleiche Reaktion zeigte wie der Mensch.

Zusammenfassend merken die Autoren an, dass Vorhersage aus wissenschaftlicher Sicht nicht bedeutet, rückwirkend im »Tiermodell« ähnliche Effekte wie beim Menschen nachzuweisen oder Daten so auszuwerten, dass man das »richtige« Ergebnis erhält. Auch würde es nicht ausreichen, nur ab und zu eine übereinstimmende Reaktion bei Tier und Mensch zu finden. »Tiermodelle« erfüllen das Kriterium der zuverlässigen Vorhersage schädlicher Wirkungen am Menschen nicht und stellen somit kein brauchbares Testkonzept dar. Die Autoren merken an, dass es unlogisch ist, in »Tiermodellen« Wirkungen am Menschen vorherzusagen zu wollen, da schon Menschen untereinander beispielsweise auf Medikamente unterschiedlich reagieren.

- 

- **Quelle:**

- **Titel:** Are animal models predictive for humans?

**Autoren:** Niall Shanks (1) Ray Greek\* (2) and Jean Greek (2)

\*Korrespondierender Autor

**Institute:** (1) Wichita State University, Department of History, 1845 N Fairmont, Fiske Hall, Wichita KS 67260, USA; (2) Americans For Medical Advancement, 2251 Refugio Rd Goleta, CA 93117, USA.

**Zeitschrift:** Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine 2009, 4:2. doi: 10.1186/1747-5341-4-2

[PDF herunterladen >>](#)

# Tierversuche unter Beschuss

- Das renommierte Wissenschaftsjournal NATURE titelte im Dezember 2006 »Tierversuche wegen schlechter Planung unter Beschuss«. Der kritische Artikel basiert auf einer aktuellen Studie britischer Wissenschaftler (siehe unten).

Jim Giles: Animal experiments under fire for poor design  
Nature, Vol 444,21/28 December 2006, 981  
Nature Artikel als [PDF](#)

- **Zusammenfassung:**

- Ein Team von britischen Medizinerinnen deckte erhebliche Unterschiede zwischen Tierversuchen und klinischen Studien auf. Die systematische Untersuchung vergleicht die Ergebnisse verschiedener Behandlungsmethoden bei Versuchstieren und Patienten. Dazu wurden entsprechende Artikel in Fachzeitschriften analysiert. Bei nur drei der sechs untersuchten Krankheitsbilder gab es Übereinstimmungen, bei der anderen Hälfte nicht. Zum Beispiel hilft Kortison Versuchstieren mit einer künstlich beigebrachten Kopfverletzung.

Bei menschlichen Patienten konnte diese Wirkung nicht festgestellt werden. Bei Tieren konnte ein Schlaganfall mit dem Medikament Tirilazad erfolgreich behandelt werden. Beim Menschen nützte es nichts oder war sogar schädlich. Umgekehrt war die Gabe von antifibrinolytischen Medikamenten bei Hirnblutungen bei Patienten hilfreich, im Tierversuch jedoch nicht.

Die Autoren kritisieren auch die unrealistische Nachahmung klinischer Beschwerden. So erhielten Nagetiere zehn Minuten nach einem künstlich beigebrachten Schlaganfall eine Behandlung, während Menschen oft erst nach 24 Stunden behandelt wurden. Weiterhin fanden die Wissenschaftler Beweise für Voreingenommenheit bei der Veröffentlichung. Studien mit unerwünschten Ergebnissen würden oft nicht publiziert werden.

- .
- Zwar könne aufgrund einer Analyse von nur sechs Behandlungsmethoden kein pauschales Urteil über Tierversuche gefällt werden, heißt es in dem Artikel, aber die Ergebnisse machen die Grenzen bei der Übertragung von Tierversuchsergebnissen auf die klinische Situation deutlich.
- **Quelle**
- **Titel:** Comparison of treatment effects between animal experiments and clinical trials: systematic review  
**Autoren:** Pablo Perel (1), Ian Roberts (1), Emily Sena (2), Philipa Wheble (2), Catherine Briscoe (2), Peter Sandercock (2), Malcolm Macleod (2), Luciano E. Mignini (3), Pradeep Jayaram (4), Khalid S. Khan (4)
- **Institute:** (1) Crash Trial Coordinating Centre, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London WC1E 7HT, UK, (2) Clinical Neuroscience, University of Edinburgh, UK, (3) Centro Rosarino de Estudios Perinatales, WHO Collaborative Centre in Maternal and Child Health, Rosario 2000, Argentinien, (4) Division of Reproductive and Child Health, Birmingham Woman's Hospital, University of Birmingham, UK  
**Zeitschrift:** BMJ 2007; 334(7586): 197 [doi:10.1136/bmj.39048.407928.BE](https://doi.org/10.1136/bmj.39048.407928.BE)  
Artikel als [PDF](#)

# Wo ist der Beweis, dass Tierversuche Menschen zugute kommen?

- Britische Wissenschaftler haben herausgefunden, dass die Ergebnisse von Tierversuchen häufig keine Relevanz für den Menschen haben. Sie fordern eine Überprüfung der tierexperimentellen Forschung, da sie den Nutzen von Tierversuchen für den Menschen generell in Frage stellen.  
  
Die im British Medical Journal, einer der drei weltweit angesehensten medizinischen Fachzeitschriften, erschienene Studie einer Arbeitsgruppe um Prof. Ian Roberts von der London School of Hygiene and Tropical Medicine geht der Frage nach der klinischen Verwertbarkeit von Tierversuchen nach. Dazu wurden verschiedene Übersichtsartikel ausgewertet, die Ergebnisse aus Tierversuchen mit den entsprechenden klinischen Untersuchungen vergleichen.  
  
Die eingehende Analyse dieser Arbeiten zeigte zahlreiche Mängel im tierexperimentellen System auf. So unterscheiden sich die Ergebnisse von gleichermaßen an Tieren und Menschen durchgeführten Studien oft ganz erheblich voneinander. Außerdem finden Tierversuche häufig nicht vor klinischen Versuchen statt sondern gleichzeitig, was ihre Relevanz für den Menschen noch weiter in Frage stellt. Wenn Tierversuche klinischen Studien vorausgehen, so verhindern negative Resultate oft nicht, dass entsprechende Tests doch noch am Menschen stattfinden, wodurch die vorangegangenen Tierversuche ad absurdum geführt werden. Die ungenauen Ergebnisse aus Tierversuchen können Patienten gefährden und sind zudem eine Verschwendung von Forschungsgeldern. Weiter kritisieren die britischen Wissenschaftler, dass trotz der aufgezeigten Schwachpunkte mehr Geld in die experimentelle Grundlagenforschung gesteckt wird als in klinische Studien. Die Autoren fordern eine rigorose Überprüfung, ob Tierversuche überhaupt einen nachweisbaren Nutzen bringen, bevor man weitere Experimente durchführt.
- **Quelle:**
- **Titel:** Where is the evidence that animal research benefits humans?  
**Autoren:** Pandora Pound (1), Shah Ebrahim (1), Peter Sandercock (2), Michael B Bracken (3), Ian Roberts (4)\*  
**Institute:** (1) Department of Social Medicine, University of Bristol, Bristol BS8 2PR, (2) Department of Clinical Neurosciences, University of Edinburgh, Western General Hospital, Edinburgh EH4 2XU, (3) Center for Perinatal, Pediatric, and Environmental Epidemiology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT 06520 USA, (4) London School of Hygiene and Tropical Medicine, London WC1B 3DP  
**Zeitschrift:** British Medical Journal 2004: 328, 514-517

# Allein Anfassen verursacht schon Stress bei Versuchstieren

- Die wissenschaftliche Studie belegt, dass allein schon der Umgang mit Versuchstieren erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse von Tierversuchen hat. Bloßes Anfassen ruft bei Mäusen bereits starke Stresserscheinungen hervor.

Mäuse, Ratten, Kaninchen, Hunde, Gänse und andere Tiere werden durch Routine-Untersuchungen wesentlich mehr gestresst, als bislang angenommen. Die Stressreaktionen verfälschen die Tierversuchs-Daten. Zu diesem Ergebnis kommt eine wissenschaftliche Studie, die in der Dezember-Ausgabe eines Fachjournals für Versuchstierkunde erschienen ist. Verhaltensforscher Dr. Jonathan Balcombe vom amerikanischen »Arztekomitee für verantwortungsvolle Medizin« untersuchte 80 Publikationen zu Eingriffen an Versuchstieren. Allein schon das Hochheben einer Maus ruft bei dem Tier eine Reihe von Körperreaktionen hervor. Stresshormone im Blut steigen, der Puls rast, der Blutdruck geht in die Höhe. Diese Symptome sind noch nach einer Stunde nachweisbar. Auf Routine-Eingriffe, wie Blutentnahmen und Zwangsfütterung mit einer Magensonde reagieren die Tiere mit Angst und Panik. Die Stresswerte im Blut steigen und die Immunabwehr sinkt. Dies geschieht schon vor dem eigentlichen Experiment. Der Autor folgert, dass es »keine humanen Experimente gibt« und dass die Forschungsergebnisse verfälscht werden können.

- **Quelle:**
- **Titel:** Laboratory Routines Cause Animal Stress.  
**Autoren:** Balcombe, J., Barnard, N. D. and Sandusky, C.  
**Institut:** Physicians Committee for Responsible Medicine ([PCRM](#)), Washington  
**Zeitschrift:** Contemporary Topics in Laboratory Animal Science 2004, 43, 42-51

# „Tiermodelle“ liefern keine zuverlässige Information für klinische Studien

- Nach Ansicht der Autoren einer im Jahr 2010 in der Zeitschrift PlosMedicine veröffentlichten Studie bleibt der Nutzen von Tierversuchen für die Vorhersage therapeutischer Möglichkeiten in der Klinik umstritten. Obwohl Tierversuche zur Aufklärung von Krankheitsmechanismen beigetragen hätten, versagten Behandlungserfolge aus Tierversuchen bei der Übertragung auf den Menschen. Eine Auswertung von rund 900 als hochrangig geltenden Publikationen ergab, dass bei nur rund einem Drittel eine mögliche klinische Relevanz gegeben ist und nur bei 10 % eine klinische Anwendung erfolgt, 90 % also nutzlos in der Übertragung auf den Menschen sind. So versagten unter anderem potentielle Therapien in den Bereichen Schlaganfall, Bauchspeicheldrüsenentzündung oder Herzinfarkt in der Anwendung beim Menschen. Beim Schlaganfall etwa zeigten sich rund 500 Medikamente im Tierversuch als vielversprechend, beim Patienten dagegen blieben nur zwei übrig (Anmerkung: darunter Aspirin, welches ohne Tierversuche entwickelt und erst im Nachhinein an Tieren getestet wurde).
- Nach Ansicht der Autoren kann diese mangelhafte Übertragbarkeit zum Teil durch methodische Fehler, aber auch aufgrund von erheblichen, meist Krankheits-spezifischen Unterschieden zwischen dem „Tiermodell“ und der darauf folgenden klinischen Studie am Menschen erklärt werden. Eine verzerrte, zu positive Darstellung der Datenlage könne ebenfalls verantwortlich sein und wahrscheinlich auch in anderen Krankheitsmodellen eine Rolle spielen (Publikationsbias). Eine systematische Durchsicht der Tierstudien (Meta-Analyse) könnte nach Ansicht der Autoren helfen, um eventuell vielversprechende Ansätze für die Klinik herauszufiltern. Weiter geben die Autoren Empfehlungen, welche Punkte einer Tierstudie im Ergebnisprotokoll besser beschrieben sein sollten. An dieser Stelle möchten wir einräumen, dass unserer Meinung nach das „Tiermodell“ generell nicht zuverlässig ist und das Bestreben eher dahin gehen sollte, tierversuchsfreie Methoden weiter zu fördern!
- **Gründe für die mangelnde Übertragbarkeit**  
Zu einem gewissen Teil könne dies mit Ausführungsmängeln klinischer Studien erklärt werden, was zu einer geringen statistischen Aussagekraft führe. Unzureichende Daten und eine zu optimistische Interpretation der Ergebnisse aus Tierversuchen seien weitere Gründe für eine fehlende Übertragbarkeit (Internal validity). Das Fehlen einer „externen“ Gültigkeit bzw. die Tatsache, dass „Tiermodelle“ die entsprechende Krankheit im Menschen nur mangelhaft widerspiegeln (External validity), trage ebenfalls dazu bei. Außerdem würden neutrale oder negative Ergebnisse aus Tierstudien oft nicht veröffentlicht, im Gegensatz zu negativen Ergebnissen aus klinischen Studien. Dies erwecke den Eindruck, dass die Tierversuche öfter positiv sind als die entsprechenden Studien am Menschen.



# Gekühlte Mäuse verfälschen Ergebnisse

- **Ein Beitrag im Fachjournal Physiology vom November 2014 geht der Frage nach, ob es für die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen eine Rolle spielt, dass Mäuse im Labor standardmäßig „gekühlt“, d.h. unterhalb ihrer „Wohlfühltemperatur“ gehalten werden. Zu kalt gehaltene Mäuse zeigen kältebedingte Stresssymptome, haben einen zu hohen Blutdruck und verstärkten Stoffwechsel, altern nicht so schnell und sind weniger anfällig für Fieber, dafür aber für Tumore.**
- Hinsichtlich der Körpertemperatur und der Temperaturregulierung im Austausch mit der Umgebung gibt es große artspezifische Unterschiede. Größere Arten haben eine geringere Stoffwechselrate (Energieumsatz pro Zeiteinheit) pro Gramm als kleinere. D.h. um zu überleben, müssen Mäuse viel mehr Energie pro Gramm verarbeiten als Menschen und geben deshalb pro Gramm mehr metabolische Wärme ab. Hätte zum Beispiel ein 500 kg schweres Rind die Stoffwechselrate einer Maus, würde seine Oberflächentemperatur mehr als 100°C betragen, um die Ruhe-Wärmeproduktion ableiten zu können.
- Die normale Körpertemperatur von Säugetieren variiert zwischen den Spezies aber nur um wenige Grad, z. B. zwischen Maus und Elefant, und alle erhalten ihre Körpertemperatur in Umgebungstemperaturen aufrecht, die weit unter dieser liegen.
- Unter einer bestimmten Temperatur (kritische Temperatur; lower critical temperature (LCT)), kann ein Säugetier die normale Körpertemperatur jedoch nicht mehr aufrechterhalten, ohne über den einen erhöhten Stoffwechsel mehr Wärme zu produzieren. Da Mäuse mehr Wärme pro Gramm abgeben als Elefanten, verlieren sie in einer kühleren Umgebung schneller Wärme als Elefanten, d.h. die kritische Temperatur ist bei kleinen Tieren höher als bei großen.
- Zum Beispiel liegt die kritische Temperatur eines leicht bekleideten Menschen bei 21°C, die von Mäusen bzw. Ratten aber bei 30 bzw. 28°C. Verhalten, Alter, Geschlecht, Züchtung und Tageszeit beeinflussen thermische Präferenzen, so dass eine Verallgemeinerung der Haltungstemperatur schwierig ist. Der US National Research Council empfiehlt die Haltung von Mäusen bei 20-26°C, also unterhalb ihrer kritischen Temperatur. In 3 von 50 von den Autoren gesichteten tiereperimentellen Veröffentlichungen fanden sich Hinweise auf eine Haltung der Tiere in diesem Temperaturbereich, bei 47 Studien wurde die Temperatur gar nicht erst erwähnt.
- Nach Aussage der Autoren gibt es tausende von Studien an Knockout-Mäusen, bei denen die Tiere unterhalb der kritischen Temperatur gehalten werden. Das heißt, Mäuse in Tierversuchslaboren stehen meist unter dauerndem Kältestress. Dies erkennt man u.a. an Mäusejungen, die bei Temperaturen unter 27°C ständig Stressrufe ausstoßen, jedoch nicht bei Temperaturen über 33°C. Der Kältestress zeigt sich auch in der metabolischen Aktivität: der Stoffwechsel ist bei 22°C ca. 50% höher als bei 30°C, d.h. wenn eine Maus bei 22°C aufwächst, ist ihre Futteraufnahme 50% höher, ihre Körpermasse sowie ihre Leber, Nieren und ihr Herz größer als bei Mäusen, die bei höheren Temperaturen gehalten werden. Eine solche Maus hat nicht denselben metabolischen und thermischen Phänotyp wie Mäuse die bei Neutraltemperatur (thermoneutrale Zone; Temperaturbereich, in dem ein gesundes Tier seine Körpertemperatur aufrechterhalten kann ohne mehr Energie zu verbrauchen) aufgezogen werden.
- Tagsüber sollten die Herzfrequenz einer Maus bei 30°C bei 375/min und der Blutdruck bei 80 mmHg liegen; aber für jedes Grad darunter steigt die Herzfrequenz um 25/min und der Blutdruck um 2 mmHg. Hinzu kommt, dass Mäuse, die bei 20°C gehalten werden viel länger wach sind als bei 30°C.
- Der erhöhte Blutdruck bei den niedrigeren Temperaturen ist allerdings physiologisch und nicht pathologisch, d.h. jede Intervention, die den Blutdruck verringert, beeinflusst die normale physiologische Regulation und heilt keine Erkrankung. D.h. ein Arzneimittel oder ein Gen, das den Einfluss des sympathischen Nervensystems auf das Herz vermindert, würde innerhalb der Neutraltemperatur kaum Einfluss auf die Herzfrequenz haben. Ein Arzneimittel oder Gen, das die Herzfrequenz oder den Blutdruck bei 22°C senkt, hat demnach keinen Effekt auf eine Maus bei 30°C.
- Neben dem Anstieg der Stoffwechselrate unter chronischem Kältestress, verändern sich auch die Stoffwechselprodukte der Tiere. Wird eine Maus plötzlich für zwei Stunden von der Neutraltemperatur in eine Umgebung mit 21°C verbracht, verstoffwechselt sie mehr Kohlenhydrate.
- Die Langzeithaltung von Mäusen bei 22°C führt zudem zu einer höheren Fettaufnahme in Herz, Lungen und das braune Fettgewebe, so dass die Triglyceride und Cholesterol im Plasma geringer sind als bei 30°C. Zudem wird die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Lymphknotentumoren vermindert und die Entstehung anderer Tumore sowie die Immunreaktion beeinflusst.
- Die Haltung unterhalb der Neutraltemperatur führt zu einer geringeren Konzentration von weißen Blutkörperchen, zur Unterdrückung der Freisetzung entzündungsfördernder Cytokine und Anstieg der Freisetzung entzündungshemmender Cytokine. Dadurch entstehen wahrscheinlich die großen Unterschiede der Akut-Phase-Reaktion bei unterschiedlichen Temperaturen. Beispielsweise führt die Injektion von Lipopolysacchariden (entzündungsauslösende Bakterienbestandteile (LPS)) bei Mäusen bei Neutraltemperatur zu starkem Fieber mit einem Temperaturanstieg von 2°C. Dieselbe Dosis LPS führt jedoch bei Temperaturen unterhalb der Neutraltemperatur zu einem Schock und die Körpertemperatur fällt unter 34°C. D.h. entsprechende Forschungen in dem Bereich führen zu falschen Ergebnissen.
- Daher stellt sich die Frage: Haben Studien mit Mäusen unterhalb der kritischen Temperatur überhaupt Relevanz für den Menschen? Es ist eher unwahrscheinlich, dass der Aktivitäts-Stoffwechsel „freilebender“ Menschen physiologisch oder genetisch Ähnlichkeit mit dem durch Kälte beeinflussten Stoffwechsel von Mäusen mit Bluthochdruck und Schlafstörungen hat. Dennoch stammt nahezu alles, was wir über das Herz-Kreislauf-System von Ratten und Mäusen wissen, von Tieren mit chronisch zu hohem Blutdruck und erhöhtem Stoffwechsel unter Schlafentzug, was die ohnehin nicht gegebene Übertragbarkeit auf den Menschen zusätzlich fragwürdig macht.
- Nach Aussage der Autoren werfen die Unterschiede zwischen verschiedenen Tierarten auch generell Probleme auf, wenn es darum geht, Erkenntnisse über die menschliche Physiologie und Gesundheit zu erlangen. So würden sich beispielsweise Hunde und Katzen nicht eignen, um Zusammenhänge zwischen Herzrhythmusstörung und Hyperkaliämie (Kaliumüberschuss im Blut) zu untersuchen, da sie im Gegensatz zum Menschen auf ihren roten Blutkörperchen keine Natrium-Kalium-Pumpe haben, die für den Transport von Kalium-Ionen in die Zelle verantwortlich ist, und somit auch keinen hohen Kaliumspiegel. Trotz ähnlicher Mechanismen bei Maus und Mensch bei der Depolarisation im Herzen, sind für die Repolarisation jeweils unterschiedliche Kanäle verantwortlich, so dass Gene oder Medikamente, die bei Mäusen diesen Vorgang beeinflussen, beim Menschen keinen Effekt haben.
- Maloney S.K., Fuller A., Mitchell D. et al.: Translating Animal Model Research: Does It Matter That Our Rodents Are Cold? Physiology. 2014; 29, 413-420

- **Verbesserungsstrategien**

Folgende Aspekte sollten nach Ansicht der Autoren bei der Durchführung von Tierstudien besser berücksichtigt und dokumentiert werden, um die Übertragung in die Klinik zu optimieren. Die Anzahl der Tiere pro Versuchsgruppe, die Auswahlkriterien, der Ausschluss einzelner Tiere, das Verblinden der Durchführung, die Überwachung physiologischer Parameter, die Kontrolle der Versuchsdurchführung wie auch die Anwendung statistischer Methoden. Diese Strategien berücksichtigen aber leider in keiner Weise die völlig sterilen, nicht artgerechten Haltungsbedingungen der „Versuchstiere“ sowie die Tatsache, dass Tier und Mensch z.B. ganz unterschiedlich auf ein und dieselbe Substanz reagieren. Unserer Meinung nach ist schon deshalb mit Tierversuchen kein klinisch aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen.

- **Fünf wegweisende Veröffentlichungen**

Nach Angaben der Autoren gäbe es fünf Studien, welche die Problematik der Übertragbarkeit von Tierversuchen deutlich machen. Die Veröffentlichung von Hackam im Jahr 2006 zeigte, dass nur etwa ein Drittel der hochrangig publizierten Tierversuchsergebnisse zu klinischen Studien, d.h. zu Tests am Menschen, führt (Anmerkung: Anderen Untersuchungen zufolge erweisen sich in der klinischen Phase 92-95 % der „erfolgreich“ im Tierversuche getesteten Wirkstoffkandidaten als nicht erfolgreich beim Menschen). Sena fordert im Jahr 2007 Minimalstandards für präklinische Tierversuche und Dirksen diskutierte über die Diskrepanz zwischen vielversprechenden präklinischen Daten aus Tierversuchen und enttäuschenden Ergebnissen entsprechender klinischer Studien am Menschen. Scott postulierte 2008, dass Behandlungseffekte im Fall der Krankheit ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) eher unspezifisch sind als tatsächlich durch die verwendeten Wirkstoffe hervorgerufen. Weiter veröffentlichte Sena 2010 die erste Studie über den Einfluss einer verzerrten Darstellung der Daten aus Tierversuchen (Publikationsbias), was natürlich zu falschen Interpretationen führe.

- **Quelle:** Van der Worp, B. H., Howells, D.W., Sena, E.S., Porritt, M.J., Rewell, S., O`Collins, V. and Macleod, M.R.: Can Animal Models of Disease Reliably Inform Human Studies? PlosMedicine 2010: 7; e10000245

# Nach 10 Jahren keine Umsetzung in der Humanmedizin nachweisbar

- »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.«

- **Quelle**
- **Titel:** Tierversuche in der biomedizinischen Forschung - Eine Bestandsaufnahme der klinischen Relevanz von genehmigten Tierversuchsvorhaben: Nach 10 Jahren keine Umsetzung in der Humanmedizin nachweisbar.  
**Autoren:** Toni Lindl (1), Manfred Völkel (2) und Roman Kolar (3)  
**Institute:** (1) Institut für angewandte Zellkultur, München, (2) Tierversuchskommission Nordbayern, Regierung von Unterfranken, Würzburg, (3) Tierschutzakademie Neubiberg, Neubiberg  
**Zeitschrift:** ALTEX 2005, 22(3), 143-151  
Artikel als [PDF](#)

# Mäuse können Männer nicht riechen: Tierversuchsergebnisse unbrauchbar

- Eine Ende April 2014 in der Fachzeitschrift *Nature Methods* veröffentlichte Studie kommt zu dem Ergebnis, dass männliche Experimentatoren Nagetiere derart in Stress versetzen, dass die Ergebnisse zusätzlich verfälscht werden. Durch den Stress vermeiden die Tiere Schmerzen zu zeigen. Dieser Umstand wird zwar seit langem vermutet, Experimentatoren aus Kanada gingen diesem Phänomen nun mittels weiterer Tierversuche nach.
- Den Tieren wurde zum Vergleich von männlichen und weiblichen Experimentatoren eine Injektion in das Fußgelenk verabreicht und die Schmerzreaktion mittels der „Maus-Mimik-Skala“ bewertet. Männern gegenüber unterdrückten die Tiere ihren Schmerz um 40 %. Bei den Nagern wurde ein erhöhter Spiegel an Stresshormonen im Blut nachgewiesen. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich, wenn ein anderes männliches Tier wie Meerschweinchen, Ratten, Katzen und Hunde in der Nähe war. Nur bei Anwesenheit männlicher Käfiggenossen war dieser Effekt nicht nachweisbar.
- Im sogenannten „Offenen-Feld-Test“ wurde zudem das Angstverhalten analysiert – Tiere, die das offene Feld meiden und sich am Rand aufhalten, gelten als ängstlich. Auch hier verursachte die Anwesenheit von Männern verstärkt Stress für die Tiere. Weiter wurde entweder ein T-Shirt mit Männergeruch in die Nähe der Tiere gelegt oder der männliche Achselgeruch in den Käfig der Tiere eingeleitet – in beiden Fällen waren die Schmerzäußerungen wiederum unterdrückt. Beim gleichen Versuch mit weiblichem Geruch zeigte sich kein Einfluss.
- Die Experimentatoren werteten zudem vergangene Tierversuchstudien aus, bei denen es um die Schmerzempfindlichkeit auf heißes Wasser ging, und fanden heraus, dass Tiere, die von Männern behandelt worden waren, ihren Schmerz stärker unterdrückten als die von Frauen behandelten.
- Für diese Erkenntnis wurde also eine Reihe von Tierversuchen durchgeführt. Anstatt aus dem bereits bekannten Wissen, dass die Übertragung der Tierversuchsergebnisse auf den Menschen bereits unabhängig vom Geschlecht des Experimentators einem Lotteriespiel gleicht, die Konsequenzen zu ziehen und tierversuchsfreie Forschungswege zu gehen, empfehlen die Autoren, dass bei der Veröffentlichung der Tierversuche das Geschlecht des Experimentators angegeben werden soll. Zudem wird vorgeschlagen, die statistischen Methoden dahingehend anzupassen, dass diese Variabilität ausgeglichen wird.
- Diese Studie belegt aufs Neue, welche Zufallsprodukte die Ergebnisse von Tierversuchen sind und wie krampfhaft, nur des Ergründungseifers wegen, am Tierversuch geklammert wird.
- **Originalpublikation:**  
Mogil, S. et al.: Olfactory exposure to males, including men, causes stress and related analgesia in rodents. *Nature Methods*, 2014: 11, 629–632, DOI: 10.1038/nmeth.2935

## Tierversuche können Reaktionen von Menschen nicht voraussagen

- Eine am 11. Januar 2013 in der wissenschaftlichen Fachzeitschrift *International Journal of Medical Sciences* veröffentlichte Studie bestätigt erneut, dass Tierversuchsergebnisse nicht auf den Menschen übertragbar sind. Die beiden Wissenschaftler von der Organisation *Americans For Medical Advancement*, Kalifornien, kommen nach Ihrer Analyse zu dem Schluss, dass selbst bei einer verbesserten Standardisierung von »Tiermodellen« diese kein geeignetes Mittel sind, um Reaktionen des Menschen auf Medikamente und andere Stoffe vorherzusagen.

Einzelne wissenschaftliche Artikel in Fachzeitschriften können Fehlern oder Befangenheit der Forscher unterliegen. Systematische Übersichtsartikel (Reviews) sind derzeit die bevorzugte Methode, um wissenschaftliche Arbeiten zu beurteilen. Dabei werden eine große Anzahl Einzelstudien, die bestimmte Kriterien erfüllen, zusammengefasst, um so zu einer möglichst aussagekräftigen Schlussfolgerung zu gelangen.

Die Autoren dieses Artikels stehen auf dem Standpunkt, dass systematische Reviews zur Beurteilung von Tierversuchsstudien nicht geeignet sind, weil Tierversuche in sich schon eine ungeeignete Methode sind, um Reaktionen des Menschen vorherzusagen.

Das Ziel, Ergebnisse aus Tierversuchen auf den Menschen übertragen zu wollen, ist eine der wichtigsten Rechtfertigungen zur Durchführung von Tierversuchen. Die tierexperimentelle Forschung geht davon aus, dass durch Verbesserung der Standardisierung der Versuche (z.B. bezüglich Haltungsbedingungen, Zuchtlinie usw.) auch die Übertragbarkeit verbessert werden könne.

Die Autoren führen eine Reihe von Beispielen an, die die ausgesprochen schlechte Übertragbarkeit von Tierversuchen in der Vergangenheit belegen. So waren bereits rund 100 Impfstoffe gegen HIV im »Tiermodell« wirksam, jedoch keiner davon beim Menschen. Selbst wenn morgen auf der Basis von Tierversuchen ein wirksamer Impfstoff gegen HIV gefunden werden würde, so wäre das »Tiermodell« dennoch gescheitert, da der Vorhersagewert bei etwa 0,01 liegen würde. Gleiches gilt für Rückenmarksverletzungen, bei denen 22 Wirkstoffe im Tierversuch einen therapeutischen Effekt zeigten, nicht aber beim Menschen. Die Wahrscheinlichkeit, dass aus in führenden Fachjournals erschienenen Studien tierexperimenteller Grundlagenforschung ein neues Medikament entsteht, liegt bei 0,004 Prozent.

Durchaus vermögen Tierversuche Nebenwirkungen von neuen Wirkstoffen aufzudecken, allerdings nicht die gleichen wie beim Menschen. So zitieren die Autoren eine Untersuchung, in der Ergebnisse aus Tierstudien zu sechs Medikamenten mit bekannten Humandaten verglichen wurden. Bei den Tieren traten 48 Nebenwirkungen auf, die nicht beim Menschen vorkamen. Dagegen traten 20 Nebenwirkungen beim Menschen auf, die beim Tier nicht entdeckt worden waren.

Die Autoren gehen den Ursachen dieser erheblichen Unterschieden nach und postulieren, dass die biologische Evolution zu äußerst komplexen Systemen geführt hat, bei denen das System weit mehr ist als die Summe seiner Teile. Wenn selbst eineiige Zwillinge auf Substanzen unterschiedlich reagieren können, wie kann man dann annehmen, Tiere seien als Stellvertreter für den Menschen geeignet?

Die heutige Medizin produziert Substanzen, die bei möglichst vielen Menschen wirken sollen. Dass dies aufgrund der großen Bandbreite der Bevölkerung viel zu oft nicht funktioniert, wird immer deutlicher. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Zukunft in der personalisierten Medizin zu sehen ist, bei der Behandlungsmethoden individuell zugeschnitten werden, also das Gegenteil von standardisierten Tierversuchen.

**Quelle:** Greek, Rey, Andre Menache: Systematic Reviews of Animal Models: Methodology versus Epistemology. *International Journal of Medical Sciences* 2013; 10; 206-221

# Keine klinische Relevanz von genehmigten Tierversuchen nach 17 Jahren

- Auch nach 17 Jahren gibt es immer noch keinen Hinweis, dass 17 Tierversuchsprojekte aus Bayern zu irgendeiner Umsetzung in die Klinik geführt haben.
- In ihrer 2005 veröffentlichten Arbeit untersuchten [Lindl und Völkl](#) 51 bei der Genehmigungsbehörde Würzburg genehmigte Tierversuchsprojekte aus den Jahren 1991-1993. 17 davon wurden rückblickend als „erfolgreich“ erachtet, d.h. sie erreichten ihr im Genehmigungsantrag genanntes Ziel bezüglich des verwendeten „Tiermodells“. Daraus resultierten 65 Primärpublikationen. Lindl und Völkl gingen der Zitierhäufigkeit dieser Arbeiten in den Jahren 1993-2004 nach und fanden heraus, dass keine einzige in einer klinischen Therapie resultiert hatte.
- Nun wurde diese Zitationsanalyse fortgesetzt für die Jahre 2005-März 2011. Es wurden zwar insgesamt 1.462 Zitierungen gefunden, diese waren aber überwiegend der Grundlagenforschung zuzuordnen. Nur sieben Zitierungen hatten einen therapeutischen Bezug, aber selbst für diese gab es keinen Hinweis auf eine direkte Korrelation zwischen den Tierversuchen und den Therapien.
- **Quelle**
- Toni Lindl, Manfred Völkl: No clinical relevance of approved animal experiments after seventeen years. ALTEX 2011: 28; 242-243

# Von der Fachwelt als unwichtig erachtet

- Eine an der University of Waterloo in Ontario, Kanada, durchgeführte Literaturrecherche untersuchte die Zitierhäufigkeit von 594 tierexperimentellen Studien über einen Zeitraum von zehn Jahren. Rund 94 Prozent der Arbeiten wurden weniger als 100mal in zehn Jahren zitiert, das heißt, sie wurden von der Fachwelt als unwichtig erachtet.

Die kanadischen Wissenschaftler untersuchten weiterhin, ob sich eine schlechte Zitierhäufigkeit, das heißt, schlechte Qualität der Arbeit, auf die Forschungstätigkeit auswirkt. Das Ergebnis: Nein! Wenig zitierte Forscher machten jahrelang so weiter wie immer, wobei ihre Ergebnisse noch nicht einmal in der Fachwelt Beachtung fanden.

- **Quelle:**
- **Titel:** Levels of citation of nonhuman animal studies conducted at a Canadian Research Hospital  
**Autoren:** Dagg AI, Seidle TK  
**Zeitschrift:** Journal of Applied Animal Welfare Science 2004; 7, 205-213  
Artikel als [PDF](#)

# Medikamenten-Durchfallquote gestiegen: 95 %

- **Tierversuche dienen angeblich dazu, unsere Medikamente wirksam und sicher zu machen – so zumindest die gängige Rechtfertigung. Tatsächlich fallen 95% der im Tierversuch für sicher und wirksam befundenen Arzneien durch, wenn sie am Menschen getestet werden. Nach den Tierversuchen, die sich üblicherweise über viele Jahre erstrecken, erfolgen die so genannten klinischen Studien am Menschen. Hier zeigt sich, dass beim Menschen nicht funktioniert, was bei Maus, Ratte und Co. „erfolgreich“ war.**
- Aktuelle Publikationen\* belegen, dass der Tierversuch in der Übertragung auf den Menschen heute sogar noch stärker versagt als vor 10 Jahren:
- - Eine Studie aus 2014 zeigt, dass von 4.451 Medikamenten, die zwischen 2003 und 2011 von 835 Firmen entwickelt wurden, nur 7,5 % auf den Markt kamen. D.h. 92,5 % kamen nicht durch die klinische Prüfung am Menschen. Als besonders schlecht erwiesen sich Medikamente zur Behandlung von Krebs, Herzleiden und psychischen Erkrankungen. (1)
- - Eine Studie aus 2012 von zwischen 2006 und 2008 gesammelten Daten von 14 Arzneimittelherstellern offenbart, dass 95 % der neuen Medikamente beim Test am Menschen (klinische Prüfung) versagen und nicht zugelassen werden. (2)
- - Eine weitere Auswertung aus 2012, die Daten von 13 großen Arzneimittelherstellern aus den Jahren 2007 bis 2011 unter die Lupe nimmt, kommt ebenfalls zu einer Durchfallquote von 95 %. (3)
- Damit wird eine zentrale Studie aus dem Jahr 2004 von der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA), die per se keine Tierschutzinteressen vertritt, nicht nur bestätigt, sondern die Fakten alarmieren noch stärker hinsichtlich des Versagens des Tierversuchs. So kam die FDA bereits 2004 zu dem Ergebnis, dass 92 % aller im Tierversuch erfolgreich getesteten Wirkstoffkandidaten nicht durch die klinische Studie, in der diese erstmals am Menschen erprobt werden, kommen. Sie wirken gar nicht, anders und richten sogar häufig Schaden an. (4)



- Dass trotz zunehmender tierexperimenteller Forschung sich noch mehr Substanzen als Nieter erweisen, zeigt, dass auch noch so viele Tierversuche unsere Medikamente nicht sicher und wirksam machen. Im Gegenteil: Unsere Ärztevereinigung warnt schon lange vor der mangelhaften Übertragbarkeit von Tierversuchsergebnissen auf den Menschen. Denn zahlreiche weitere wissenschaftliche Studien zeigen auf, dass der Tierversuch ein reines Glückspiel und damit ein unkalkulierbares Risiko für Patienten ist – oft mit schwerwiegenden oder gar tödlichen Folgen.
- Die Durchfallrate bei neuen Wirkstoffen für sich genommen ist schon höchst alarmierend. Zusätzlich berücksichtigen muss man, dass zwischen 20 und 50 % der Medikamente, die es auf den Markt schaffen, wieder zurückgerufen oder mit Warnhinweisen versehen werden müssen, da sie beim Menschen Nebenwirkungen hervorrufen, die im Tierversuch nicht erkannt wurden. (5, 6) Und ganz zu schweigen von den potentiell nützlichen Medikamenten, die dem Patienten vorenthalten bleiben, weil sie fälschlicherweise im Tierversuch aussortiert wurden. Unser Ärzteverein sieht daher die Notwendigkeit des Ausstiegs aus dem Tierversuch im Sinne einer effektiven und sicheren Medizin sowie aus ethischen Gründen erneut für dringend geboten.
- \*Basierend auf einer Zusammenstellung unserer britischen Partnerorganisation Cruelty Free International (CFI), Sept. 2015
- Quellen:
  - (1) Clinical development success rates for investigational drugs. (2014). Nature Biotechnology 2014 (32): 1; 40-51.
  - (2) Arrowsmith, J.: A decade of change. Nature Reviews Drug Discovery 2012: (11); 17-18.
  - (3) KMR Group Inc.: Annual R&D General Metrics Study Highlights New Success Rate and Cycle Time Data CHICAGO, Illinois, 8. August 2012
  - (4) U.S. Food and Drug Administration Report: Innovation or Stagnation - Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products, 2004
  - (5) Lexchin J.: New Drugs and Safety: What Happened to New Active Substances Approved in Canada Between 1995 and 2010? Arch Intern Med. 2012; 172(21); 1680-1681
  - (6) U.S. General Accounting Office. FDA Drug Review: Postapproval Risks 1976-1985. Publication GAO/PEMD-90-15, Washington, D.C., 1990

# Kritik an Tierversuchen im Zeitalter der personalisierten Medizin

- Die Autoren einer bereits in 2012 veröffentlichten Studie stellen Tierversuche im Zeitalter der „personalisierten“ Medizin kritisch in Frage und fordern, dass eine auf den Menschen bezogene Forschung im Vordergrund stehen sollte, um Erkenntnisse über menschliche Krankheiten sowie über Risiken bei der Einnahme von Arzneimitteln zu gewinnen. In der personalisierten Medizin soll eine für den Patienten maßgeschneiderte Therapie erfolgen, welche über das spezielle Krankheitsbild hinaus vor allem das individuelle menschliche Erbmateriale (Genom) und dessen Einfluss auf das Wirken von Medikamenten berücksichtigt. Das Verwenden von Tieren als „Modelle“ für die Grundlagenforschung menschlicher Krankheiten würde die grundlegenden Prinzipien der personalisierten Medizin ignorieren. Das ist die zentrale Aussage der vorliegenden Studie.
- Die Wissenschaft sei längst in Kenntnis darüber, dass sogar eineiige Zwillinge signifikante genetische Unterschiede aufweisen. Sogenannte regulatorische Gene und weitere Faktoren sind dafür verantwortlich, dass exakt gleiche Genome ein völlig unterschiedliches Erscheinungsbild der Merkmale eines Organismus (Phänotyp) aufweisen können. Die Autoren folgern daher, dass die Grundsätze für die personalisierte Medizin auf die Grundlagenforschung wie auch die Medikamentenprüfung übertragen werden müssen, um eine für den Menschen relevante Wissenschaft zu betreiben.

## **Zur Vorhersagekraft medizinischer Forschung**

Aussagekräftige wissenschaftliche Analysen sollten eine hohe Wahrscheinlichkeit erreichen, eine möglichst korrekte Antwort im Hinblick auf die jeweilige Fragestellung zu geben. Eine eher zufällige Übereinstimmung sei dabei kein Synonym für die Prognosefähigkeit des durchgeführten Versuchs und somit wenig hilfreich.

## **Zu Unterschieden innerhalb einer Art**

Die personalisierte Medizin basiere auf enormen Unterschieden in Krankheitsverläufen und Arzneimittelantworten zwischen menschlichen Individuen, trotz genetischer Ähnlichkeit. Über 90% der Arzneimittel wirkten nur bei 30-50% der Menschen. Die meisten Wirkstoffe zeigten zudem eine Effektivitätsrate von nur 50% oder weniger. Aufgrund genetischer Vielfältigkeit (Polymorphismen) sei es auch denkbar, dass beispielsweise ein Impfstoff nicht alle Individuen gleichermaßen schützen kann. Es wird angenommen, dass 5-20% der gegen Hepatitis B geimpften Menschen und 2-10% derjenigen, die gegen Masern geimpft wurden, bei einem entsprechenden Erregerkontakt nicht geschützt sind. Für die Zukunft sei es daher denkbar, dass Kinder personalisierte Impfstoffe erhalten werden.

- **Zu komplexen Systemen**

Menschen und Tiere sind Beispiele für komplexe biologische Systeme, was im Umkehrschluss bedeutet, dass es als problematisch anzusehen ist, wenn Ergebnisse aus Medikamentenprüfungen und Krankheitsverläufen z.B. aus Ratten auf andere Systeme wie den Menschen übertragen werden. In jedem komplexen System können kleinste Abweichungen in den Ausgangsbedingungen drastische Unterschiede im Endergebnis erzeugen.

**Zu Unterschieden zwischen den Arten**

Tiere werden häufig „verwendet“, um die menschliche Antwort auf Medikamente und Krankheiten vorherzusagen. Empirisch gesehen sei das Übertragen von Forschungsergebnissen zwischen den Arten problematisch und die Prognosekraft würde nur eine unzureichende Wahrscheinlichkeit aufweisen. Alle Tiere seien Beispiele komplexer Systeme und wenn sogar die menschliche Population unterschiedliche Reaktionen zwischen den Individuen zeigt, sei es nicht verwunderlich, dass „Tiermodelle“ in ihrer Vorhersage für den Menschen weitgehend fehlschlagen.

**Zur Evolution**

Unterschiede in den Genen und vor allem der Genregulation erklärten die empirisch beobachtete geringe Wahrscheinlichkeit, dass zwei verschiedene Arten in gleicher Weise auf eine Krankheit oder Wirkstoffe reagieren.

**Zur Perspektive für die Zukunft**

Die Autoren vertreten die Meinung, dass eine seriöse Wissenschaft zugunsten des Menschen zu einem sofortigen Ende von Tierversuchen führen müsse. Das NIH (nationales Gesundheitsinstitut der USA) wie auch andere Fördermittelorganisationen sollten in Erwägung ziehen, Forschungsgelder für Tierversuche vielmehr für eine auf den Menschen bezogene Forschung zu bewilligen.

Die Erforschung von Krankheiten direkt am Menschen oder menschlichen Geweben, die Entwicklung von unterstützender Software und generell das Verfolgen von grundsätzlichen Prinzipien der personalisierten Medizin seien die Wegweiser für die Zukunft.

- **Quelle:**

Ray Greek, Andre Menache and Mark J Rice (2012). Animal models in an age of personalized medicine. Personalized Medicine 2012; 9 (1), 47-64  
<http://www.futuremedicine.com/doi/pdf/10.2217/pme.11.89>

# Steuergeldverschwendung für Grundlagenforschung

- Ein 2014 in The Lancet erschienener Fachartikel fokussiert auf die Verschwendung an Geldern in unterschiedlichen Forschungsbereichen. Tierversuche werden darin nicht direkt thematisiert, üblicherweise ist die biologische Grundlagenforschung jedoch mit einem großen Maß an Tierversuchen behaftet.

Die Autoren äußern, dass große Summen in die biomedizinische Grundlagenforschung fließen, aber nur wenig dabei herauskommt und folglich ein großer Teil der Investitionen Verschwendung ist. Dies liege daran, dass wissenschaftliche Fragestellungen häufig auf das grundlegende Verständnis bestimmter Mechanismen abzielen, jedoch für die menschliche Gesundheit nicht relevant sind.

Belege für den Nutzen der Grundlagenforschung gibt es nach Ansicht der Autoren kaum. So wurden in einer Studie über 25.000 Veröffentlichungen aus führenden Fachjournals zur Grundlagenforschung aus den Jahren 1979 bis 1983 analysiert. 101 enthielten klare Aussagen, dass die Ergebnisse großes Potential für die klinische Anwendung haben, aber nur 5 davon führten bis 2003 zu eingeschränkten klinischen Anwendungen und nur in einem Fall folgte eine weit verbreitete klinische Anwendung.

Das heißt also, die „Erfolgsquote“ für klinische Anwendungen kann mit nur 0,024 % als marginal bezeichnet werden und ein Zusammenhang zur voraussichtlichen späteren klinischen Anwendung wurde nur in 0,4% der Veröffentlichungen angegeben.

## **Originalartikel**

Chalmers Iain et al.: Research: increasing value, reducing waste 1: How to increase value and reduce waste when research priorities are set. The Lancet 2014; 383 (9912): 156–165, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62229-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62229-1)

# Erforschung der Multiplen Sklerose: Tierversuche sind erwiesener Irrweg

- Tierversuche zur Erforschung der Multiplen Sklerose taugen nichts. Dies geht aus einer Studie der Tierärztlichen Hochschule Hannover (TiHo) hervor, die im Januar 2014 im Fachmagazin PLOS ONE veröffentlicht wurde. Bereits innerhalb unterschiedlicher Tier»modelle« der Multiplen Sklerose zeigt sich eine mangelnde Übertragbarkeit und im Vergleich zum Menschen reagieren diese komplett entgegengesetzt. Die Autoren stellen die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Situation beim Menschen in Frage.

Wissenschaftler der TiHo Hannover haben in Datenbanken verfügbare Daten von menschlichen Patienten sowie aus tierexperimenteller Forschung unter die Lupe genommen. Analysiert wurden Veröffentlichungen zu drei gängigen Tier»modellen«, bei denen die MS auf unterschiedliche Weise hervorgerufen wird. Bei der Experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) werden Mäusen oder Ratten Proteine aus den die Nervenfasern umgebenden Myelinscheiden injiziert, wodurch das Immunsystem die Nervenzellen des eigenen Körpers attackiert. Bei der Theilervirus-Enzephalomyelitis wird bei Mäusen eine Virusinfektion des Zentralnervensystems hervorgerufen. Beim dritten »Modell«, dem transgenen Tumor-Nekrose-Faktor-überexprimierenden Mausmodell, werden die Mäuse so manipuliert, dass es zu einer Überproduktion des Tumor-Nekrose-Faktors kommt, der bei Entzündungsreaktionen eine zentrale Rolle spielt. Mittels statistischer Methoden haben die Forscher zudem ermittelt, wie viele der rund 20.000 Gene ein unterschiedliches Expressionsmuster (sog. differentiell exprimierte Gene) zeigen, wenn man die Daten von erkrankten und gesunden Menschen bzw. Tieren untersucht.

Wie die Auswertung ergab, gelingt es in Tierversuchen nicht, auf der Ebene einzelner Gene eine nennenswerte Übereinstimmung zur menschlichen Erkrankung nachzuweisen. Beim Menschen geht man bei MS von knapp 5000 differentiell exprimierten Genen aus. Im Vergleich zu den drei Tier»modellen« konnten jedoch lediglich zwölf übereinstimmende Gene gefunden werden, zudem verhielten diese sich komplett gegensätzlich. Alle zwölf Gene waren bei an MS erkrankten Menschen herunter-, in den Tiermodellen jedoch hochreguliert. Selbst zwischen den drei Tier»modellen« konnten nur 40 übereinstimmende Gene identifiziert werden.

Bei der Multiplen Sklerose handelt es sich um eine unheilbare Erkrankung des zentralen Nervensystems, bei der körpereigene Abwehrzellen die Myelinscheiden der Nervenfasern angreifen und in Folge Entzündungen im Gehirn und Rückenmark entstehen. Tiere erkranken von Natur aus nicht an MS. Im Tierversuch werden also lediglich auf künstliche Weise ähnliche Symptome hervorgerufen, die mit der menschlichen Erkrankung nichts zu tun haben, wie diese Studie erneut belegt.

## Quelle:

Barbara B. R. Raddatz et al.: Transcriptomic Meta-Analysis of Multiple Sclerosis and Its Experimental Models. PLOS ONE 2014: 9, e86643

# Hirnschlag-Modelle

Von 603 geprüften Substanzen halfen 374 bei Mäusen gegen Hirnschlag. 97 davon waren für Menschen verträglich. Aber nur eines davon hatte auch Wirkung auf Hirnschlagverlauf

Couzin-Frankel J: When mice mislead. Science 2013; 342; 922-925

# Affenhirnversuche nutzlos und irreführend

- **Eine Anfang 2016 erschienene Veröffentlichung in der wissenschaftlichen Fachzeitschrift ATLA attestiert der Affenhirnforschung fehlenden Nutzen und empfiehlt die klinische Forschung mit Fokus auf den Menschen zu betreiben, um zu relevanten Erkenntnissen zu kommen.**

Die Autoren gehen den von Tierexperimentatoren getroffenen Aussagen nach, die Affenhirnforschung sei von großem medizinischem Nutzen und würde den Tieren kaum Leid zufügen. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass es für den Nutzen keine Belege gibt, sondern dieser vielmehr spekulativen Charakter hat und die Versuche zudem ethisch nicht vertretbar sind.

Kernaussagen des Artikels sind:

- Aufgrund der Unterschiede zwischen Affen- und Menschenhirn sind die am Tier gewonnenen Erkenntnisse irreführend
- Die Bedeutung der Erkenntnisse aus der ethisch vertretbaren Forschung am Menschen von Affenexperimentatoren wird unterbewertet und der angebliche Nutzen der Affenhirnforschung überbewertet.
- Es wird fälschlicherweise behauptet, einige medizinische Errungenschaften wie die Funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) oder die Tiefe Hirnstimulation, die unter anderem im Rahmen der Parkinsonforschung zum Einsatz kommen, gingen auf die Affenhirnforschung zurück.
- Tatsächlich jedoch wurde beispielsweise die fMRT bereits in den 1980er Jahren durch zwei unabhängige Forschungsgruppen in den USA ohne den Einsatz von Affenversuchen entwickelt und geht demnach nicht auf die Affenhirnforschung zurück.

Die Autoren der Studie folgern, dass es für das Festhalten an der Affenhirnforschung keine Rechtfertigung gibt und fordern eine auf den Menschen bezogene Forschung beispielsweise mittels Transkranieller Magnetstimulation (TMS), Elektroencephalografie (EEG) oder Magnetencephalografie (MEG).

- **Originalartikel:** Bailey J. & Taylor K.: Non-human Primates in Neuroscience Research: The Case Against its Scientific Necessity. ATLA 2016: 44, 43-69

# Asthma-Tierversuche sind Fehlanzeige 1

- Ein in der Fachzeitschrift Drug Discovery Today erschienener Artikel zeigt die Schwächen der tierexperimentellen Asthma-Forschung auf. So stützt sich auch dieser Forschungszweig stark auf Tierversuche, dennoch – oder gerade deshalb – haben es nur zwei neue Klassen von Asthmatherapeutika in den letzten 50 Jahren von der Forschung in die Klinik geschafft. In den vergangenen 10 Jahren investierte allein das „UK Medical Research Council“ 35 Millionen Pfund. Trotz internationalen Bemühungen ist die Pathophysiologie von Asthma noch immer verhältnismäßig schlecht verstanden. Dies hängt zum Teil mit den Beschränkungen der momentan erhältlichen Modelle zusammen. Heute leiden ca. 300 Millionen Menschen weltweit an Asthma und dies ist die häufigste chronische Erkrankung in Kindern. Schätzungsweise einer von 250 Todesfällen weltweit ist auf Asthma zurückzuführen und die Zahl nimmt weiter zu.
- Zahlreiche Tierarten werden in der Asthma-Forschung eingesetzt. Vor allem Mäuse, aber auch Ratten, Hunde, Meerschweinchen, Katzen, Schafe und Primaten. Die Autorin stellt zusammenfassend Asthma-Forschung an diversen Tierarten dar und führt aus, welche beschränkte Aussagekraft und welche Nachteile diese Modelle aufweisen. Sie warnt davor, die Daten aus Tierversuchen auf den menschlichen Patienten zu übertragen. Einige von der Autorin angeführte Kritikpunkte am Asthma-„Tiermodell“ sind:
  - Tiere, mit Ausnahme von Katzen und Pferden, bei denen eine sehr ähnliche Erkrankung vorkommt, entwickeln nicht spontan Asthma, wie dies beim Menschen der Fall ist. Die pathophysiologischen Unterschiede zwischen den verschiedenen Tierarten und dem Menschen sind groß, so dass eine Übertragung unzuverlässig ist.
  - Das sogenannte Ovalbumin-Protokoll, bei dem ein Eiweiß in die Bauchhöhle des Tieres injiziert wird, um das Immunsystem herauszufordern, ist eine „Standard-Methode“ an Mäusen, Ratten und Meerschweinchen. Abhängig vom verabreichten Hilfsstoff kann die Reaktion stark variieren und insofern ist die Übertragbarkeit auf den Menschen noch weniger gegeben. Ein Ansatz für ein Modell ohne Hilfsstoffe ist mäuselinienpezifisch.
  - Die Relevanz des „Maus-Modells“ zur Erforschung von Asthma im Kindesalter ist fraglich, da sich die Physiologie des Immunsystems bei der Geburt zwischen Maus und Mensch wesentlich unterscheidet. Bei Mäusen dauert die Entwicklung zum Erwachsenenstadium Wochen, beim Menschen Jahre.
  - Die am häufigsten verwendeten Mäuselinien unterscheiden sich deutlich hinsichtlich eines bestimmten Entzündungsbotenstoffes (Zytokin) und Reaktion auf bestimmte Stoffe.
  - Bei BALB/c und C57BL/6 Mäusen sind die Unterschiede derart groß, dass die Wahl der Mäusezuchtlinie wesentlich das Ergebnis beeinflusst.
  - Primaten zeigen weder episodisches Niesen, noch Verengung der Bronchien.
  - Stresshormone beeinflussen die allergischen Reaktionen und Th2-Antworten bei Primaten. (Th2: Eine Untergruppe der T-Helferzellen, also Zellen, welche bei der Erkennung von Allergenen bestimmend sind.)
  - Den meisten „Mausmodellen“ fehlen die Charakteristika einer chronischen Asthmaerkrankung, da sie sich auf die akute Situation konzentrieren.
  - Bei Mäusen, Ratten und Meerschweinchen konnte gezeigt werden, dass ein allergener Stoff eine Reaktion hervorrufen kann, eine wiederholte Exposition mit dem Stoff aber eher zu Toleranz statt zu einer chronischen Situation führt.
  - Viele Wirkstoffe, welche beim Schaf erfolgreich waren, waren kaum wirksam beim Menschen.
  - Während die Asthmaerkrankung beim Menschen von vielerlei Faktoren abhängt, insbesondere von Bedingungen in utero (in der Gebärmutter), arbeiten „Tiermodelle“ hauptsächlich mit erwachsenen Tieren. Unterschiede im Immunsystem von Kindern und Erwachsenen werden im „Tiermodell“ vernachlässigt.



# Asthma-Tierversuche sind Fehlanzeige 2

- • Kein „Tiermodell“ kann die multifaktorielle (durch viele Faktoren beeinflusste) Entwicklung der menschlichen Erkrankung wiedergeben.
- • Die Reaktion auf Zytokine (Entzündungsbotenstoffe) unterscheidet sich zwischen Maus und Mensch. IL-3 ruft bei Mäusen eine größere Reaktion hervor als beim Menschen. Ebenso gibt es Unterschiede bei der Regulation und Produktion von TGF- $\beta$ .
- • Mit genmanipulierten Mäusen wurden einige therapeutische Ziele entwickelt, deren Wirksamkeit jedoch beim Menschen nicht gegeben war. Beim transgenen Tier verursachte Erkrankungen der Luftwege weisen mehr Ähnlichkeit mit einer chronischen Lungenerkrankung als mit Asthma auf.
- • Viele „(Tier-)Modelle“ weisen Charakteristika auf, welche bei Patienten mit Asthma nicht auftreten, wie beispielsweise eine Entzündung des Lungenströmungsgewebes und Gefäßentzündung (in Mäusen).
- • Hunde zeigen keine Asthma-ähnlichen Reaktionen in den Luftwegen, was hauptsächlich auf die einzigartige Luftwegsanatomie von Hunden zurückzuführen ist.
- • Ein Großteil der „Modell“-Tiere sind Vierbeiner, was bedeutet, dass die Gravitation und der Brustkorb anderen Druck auf die Lunge ausüben.
- • Die Luftwegsverzweigung und deren Anatomie variieren stark zwischen den Arten und können die Ablagerung von Aerosol (Schwebeteilchen in der Luft) beeinflussen.
- • Mäuse sind obligate Nasenatmer, d.h., sie können nicht durch den Mund atmen.
- • Forschungsmethoden üben Stress auf die Tiere aus, was wiederum Einfluss auf Physiologie und Verhalten hat.
- • Mit Bezug auf Lungenfunktion stellt die Größe der unterschiedlichen Tierarten im Vergleich untereinander und im Vergleich zum Menschen ein Problem dar.
- • Die Messung der Lungenfunktion in kleineren Tierarten ist technisch eine Herausforderung.
- • Die genauesten Methoden sind zugleich die invasivsten und damit auch jene, welche am weitesten von der natürlichen Atemumgebung sind. Umgekehrt müssen bei der Beobachtung der natürlichen Atmung Abstriche in der Präzision hingenommen werden. Invasive Methoden, welche Anästhesie, Einführung eines Schlauches über den Kehlkopf oder durch einen Schnitt in der Luftröhre sowie mechanische Beatmung erfordern, können nur sehr schwer auf die menschliche Situation übertragen werden.
- • Anästhesie hat Einfluss auf Asthma-Modelle an Mäusen (auf Luftwege, Lungenumgebung und Lungendruck).
- **Quelle:**  
Buckland, Gemma L.: Harnessing opportunities in non-animal asthma research for a 21st-century science. Drug Discovery Today 2011: 16 (21-22); 914-927

# Alzheimer-Tierversuche versagen auf ganzer Linie

- Zwischen den Ergebnissen aus Tierstudien für die Erforschung und Behandlung der Alzheimer-Krankheit und der klinischen Realität klafft eine große Lücke. Zu diesem Schluss kommt eine aktuelle, in der Fachzeitschrift ALTEX erschienene Übersichtsarbeit amerikanischer Wissenschaftler. Die Experten zeigen zudem einen Weg auf, von Tierversuchen wegzukommen und sich an Forschung am Menschen zu orientieren.

Zweiundzwanzig verschiedene transgene „Mausmodelle“ wurden entwickelt, die alle lediglich Teilaspekte der Alzheimer Krankheit darstellen. Bei Mäusen werden ein oder mehrere menschliche Gene in das Erbgut eingeschleust. Bei manchen Mäusen treten dadurch Plaques im Gehirn auf, andere zeigen Störungen des Hirnstoffwechsels und wieder andere leiden unter Gedächtnisverlust. Obwohl laut den Autoren über viele Jahrzehnte hinweg so viele „Modelle“ für die Alzheimer-Krankheit entwickelt worden sind, hat dies kaum zu einem Nutzen für die Humanmedizin geführt. Grund hierfür ist die mangelhafte Darstellung der klinischen Situation des Menschen an Tieren. Zudem wird beim Menschen Alzheimer zu einem großen Teil gar nicht durch genetische Faktoren ausgelöst.

Was bei Mäusen durch Genmanipulation erreicht wird, versucht man bei Ratten durch Injektion eines Giftes hervorzurufen. Das Gift Streptozotocin zerstört die Zellen der Bauchspeicheldrüse, wodurch es zu Symptomen der Zuckerkrankheit kommt. So geschädigte Ratten werden im Allgemeinen in der Diabetes-Forschung verwendet. Da die Tiere als Nebeneffekt Gedächtnisprobleme zeigen, werden sie auch von der Alzheimer-Forschung vereinnahmt. Auch an Hunden, Kaninchen und Affen wird mit künstlichen Mitteln versucht, Demenz-Symptome auszulösen.

Kein „Tiermodell“ ist jedoch in der Lage die komplexen Symptome der menschlichen Krankheit nachzuahmen. Die Folge ist, dass viele Behandlungsmethoden bei Tieren vielversprechend waren, beim Menschen aber auf ganzer Linie versagten. So werden in einer amerikanischen Datenbank mehr als 1.200 klinische Studien mit potentiellen Therapeutika gelistet, aber nur fünf davon wurden in den USA zugelassen (über andere Länder gibt der Artikel keine Auskunft). Eines davon wird wegen schwerwiegender Nebenwirkungen kaum eingesetzt. Die zugelassenen Arzneien führen nur bei 50 % der Patienten zu einer Besserung. Die Washingtoner Experten nennen 37 Wirkstoffe, die im Tierversuch erfolgreich waren, von denen 25 im Test am Menschen versagten, entweder wegen mangelnder Wirkung oder wegen schwerer unerwünschter Wirkungen. Sieben Mittel befinden sich zurzeit in klinischen Studien.

Zahlreiche Bevölkerungsstudien belegen Zusammenhänge zwischen dem Lebensstil und der Entwicklung von Demenzerkrankungen. So wirkt sich der Verzehr von Nüssen, Kohlgemüse, dunkelgrünem Gemüse und Obst positiv aus, während Fleisch, Butter und andere Milchprodukte die Entstehung von Alzheimer begünstigen können. Förderlich bei der Prävention von Demenz ist außerdem körperliche Bewegung. Neben einer verstärkten Erforschung der Ursachen und der Risikofaktoren fordern die Autoren eine Abkehr von der tierexperimentellen Alzheimerforschung zu Gunsten beispielsweise der Untersuchung an pluripotenten Stammzellen, d.h. Zellen die sich aus Gewebeproben von erwachsenen Menschen gewinnen lassen, um die Entwicklung von Therapiemöglichkeiten voranzutreiben.

## Quelle:

- Sarah E. Cavanaugh, John J. Pippin, Neal D. Barnard: Animal Models of Alzheimer Disease: Historical pitfalls and a path forward. ALTEX 2014: 31(3), 279-302

# Die Maus ist ein „lausiges Modell“ für die Immunforschung am Menschen 1

- Der Autor einer in der renommierten Fachzeitschrift „Immunity“ publizierten Studie fordert eingehend eine Fokussierung der immunologischen Wissenschaft auf den Menschen und sich zu distanzieren von der bisher gängigen Forschungspraxis mit Inzuchtstämmen der Maus. Denn kaum ein Erkenntnis aus der immunologischen Grundlagenforschung führe zu einer klinischen Standardanwendung.
- Obwohl nach Ansicht des Autors die Mausforschung durchaus viele Erkenntnisse über grundlegende Mechanismen des Immunsystems von Säugetieren geliefert hat, sei die Übertragung in die klinische Anwendungen für den Menschen bisher wenig beeindruckend.
- Die Immunologie ist ein über die letzten 50 Jahre extrem schnell gewachsener Zweig der Biowissenschaften. In dieser Zeit wurden die Strukturen von Antikörpern und Immunzellrezeptoren aufgedeckt. Man fand Systeme der angeborenen Immunität, verschiedene Immunzellen für spezifische Antworten auf eindringende Erreger und Dutzende von Botenstoffen, durch welche die Kommunikation zwischen den Zellen des Immunsystems möglich ist. Weiter wurden viele Impfstoffe entwickelt (viele davon aber bereits bevor die Maus in der Immunologie zum Standard wurde) und es entstand eine neue Form der Pharmakologie mit spezifischen Antikörpern und Immunmodulatoren als Wirkstoffe gegen Krankheiten (sogenannte Biopharmazeutika).
- Dennoch gäbe es laut Verfasser dieser Studie ein ernsthaftes Problem, was darin besteht, dass bisher kaum eine Errungenschaft immunologischer Grundlagenforschung den Weg zu einer klinischen Standardanwendung geschafft hat.
- Eine zentrale Aussage dieser Studie ist, dass Wissenschaftler verlässliche Messparameter für die immunologische Gesundheit des Menschen finden und geeignete Messsysteme etablieren müssten, um humane Krankheiten besser zu verstehen. Dies würde natürlich auch für Mäuse gelten, sofern man sich mit deren Erkrankungen beschäftigen möchte.

# Die Maus ist ein „lausiges Modell“ für die Immunforschung am Menschen 2

- **Blindes Vertrauen in das Mausmodell**

Nach Aussage des Verfassers hat die Mausforschung für grundlegende Mechanismen des Immunsystems der Säugetiere viele Erkenntnisse gebracht, was dazu geführt hat, dass viele Wissenschaftler starr daran festhalten, um jeder erdenklichen Fragestellung nachzugehen. Es gibt mittlerweile eine große Fülle an Möglichkeiten für die Mausforschung, so dass Experimentatoren keinen wirklichen Grund sehen, um mit einer anderen Spezies, einschließlich Menschen, zu arbeiten. Zudem sei das Arbeiten mit Mäusen zum Standard geworden, um die Ergebnisse in angesehenen Fachzeitschriften veröffentlichen zu können, was wiederum für den beruflichen Erfolg eines Wissenschaftlers unerlässlich ist. Klinische Immunologen hätten aus diesem Grunde stets einen „Vorrat“ an Mäusen, um ihre Veröffentlichungen und das Einwerben von Forschungsmitteln vorantreiben zu können. Und das, obwohl es bereits zahlreiche Studien darüber gibt, dass die sogenannten „Mausmodelle“ zur Erforschung von Krankheiten und Wirkstoffkandidaten nicht auf den Menschen übertragbar sind. Das betrifft Modelle für Autoimmunerkrankheiten, Krebsimmuntherapien und u.a. auch für neurologische Erkrankungen. In diesem Zusammenhang bezeichnet der Autor die Maus als „lausiges Modell“ für die klinische Situation des Menschen.

- **Warum aber ist die Maus so erfolglos als ein klinisches „Modell“?**

- Der Autor der vorliegenden Studie greift 3 wichtige Punkte heraus:

1. Das Verwenden von Maus-Inzuchtstämmen habe eine Fülle von genetischen Defekten geschaffen, welche die Regulation von Immunantworten verändern.

- 2. Viele „Modelle“ seien sehr künstlich. Sie haben mit der natürlichen Situation im Menschen oft gar nichts gemeinsam.

- 3. Die große evolutionäre Distanz zwischen Maus und Mensch sei ein wichtiger Hinweis für das Scheitern des „Mausmodells“, wie auch die Wahrscheinlichkeit, dass das Immunsystem einer kleinen, kurzlebigen Maus sich grundlegend von dem eines im Vergleich großen Individuums wie des langlebigen Menschen unterscheidet. Die Reproduktionsrate der Maus ist zudem deutlich größer als die des Menschen.

- Es sei schwer zu sagen, welcher Punkt nun entscheidend ist, aber die Unterschiede zwischen Maus und Mensch seien bisher nicht systematisch erforscht worden. Wir befänden uns in einem Zustand der „Verleugnung“. Es wurde so intensiv in das „Mausmodell“ investiert, dass es undenkbar erscheint, davon Abstand zu nehmen. Stattdessen wäre ein gesteigertes Interesse an „humanisierten“ Mäusen zu verzeichnen. Tiere mit einem Defekt im Immunsystem bekommen menschliche Stammzellen oder weiße Blutzellen und sollen so die menschliche Situation widerspiegeln. Der Autor steht diesem „Verfahren“ sehr kritisch gegenüber und gibt zu bedenken, dass das Immunsystem einer „humanisierten“ Maus nicht mit dem eines Menschen vergleichbar ist.

# Die Maus ist ein „lausiges Modell“ für die Immunforschung am Menschen 3

- **Das menschliche „Modell“**

Die Aufgabe der Wissenschaft bestünde nun darin, sich verstärkt auf die humane Immunologie zu konzentrieren und somit Fortschritte für die klinische Anwendung zu erbringen. Der Autor nennt zum Vergleich das Forschungsfeld der Humangenetik, welches in den 70er Jahren lediglich ein Schattendasein führte im Vergleich zur experimentellen Genetik an Fruchtfliegen und Würmern. Doch im Zuge der molekularbiologischen Entwicklungen wurde das „Human Genome Project“ ins Leben gerufen, was dazu führte, dass das Wissen über das menschliche Erbgut (Genom) rasant zunahm. Es eröffneten sich ganz neue Möglichkeiten für die Erforschung menschlicher Krankheiten.

- **Was muss also getan werden?**

- Der Autor ist der Auffassung, dass zunächst das Bewusstsein der Wissenschaftler dahingehend zu lenken ist, dass die Mausforschung keine Antworten für alle Fragestellungen in der Immunologie erbringen wird. Weiter würde es nicht ausreichen, nur die Fördermittel für die humane Forschung zu erhöhen, denn die Möglichkeiten in der Mausforschung seien vielfältiger und weit weniger einschränkend als die Arbeit mit Menschen bzw. menschlichen Proben.
- Der Autor dieser Studie schlägt vor, sich die Stärken der Forschung am Menschen bewusst zu machen und in den Vordergrund zu rücken. Diese wären:
  - 1. Billionen Menschen prüften sich selbst jeden Tag auf ihren Gesundheitszustand und viele von ihnen geben Blutproben bei Mediziner:innen ab.
  - 2. Tausende von gesunden Freiwilligen könnten herangezogen werden, um parallel den „Normalzustand“ des Immunsystems zu untersuchen.
  - 3. Millionen Menschen würden jedes Jahr geimpft, was als Quelle für die Untersuchung eines normalen Immunsystems genutzt werden könnte, welches durch äußere Einflüsse gestört wurde.
  - 4. Eine Vielzahl spezifischer immunologischer Erkrankungen sei aufgetreten, darunter z.B. ca. 90 Autoimmunerkrankungen und mehr als 120 Immundefekte. Tausende von Infektionskrankheiten wirkten auf den Menschen ein, was Grund genug sei, dass man das menschliche Immunsystem besser verstehen müsse.
- Daraus ergäbe sich, dass dringend breit angelegte Messsysteme für die humane Immunologie etabliert werden müssen, welche einheitliche Hochdurchsatzanalysen von klinischen Proben wie Blutproben ermöglichen. Das würde bedeuten, dass eine große Anzahl an Tests entwickelt werden muss, um jeden Immunzelltyp zu untersuchen und festgelegte Parameter beurteilen zu können. Dabei sei es sehr wichtig, zunächst einmal den „gesunden“ Immunstatus zu definieren, um diesen dann mit dem von kranken Menschen vergleichen zu können.
- Die Vielfalt humaner Genetik wie auch die der Immunantworten könnte eine Quelle für neue Erkenntnisse der menschlichen Immunfunktionen unter dem ständigen Einfluss sich ändernder Umweltbedingungen sein. Die Entwicklung einer Infrastruktur der zur Datenanalyse benötigten Bioinformatik und das Erstellen von Meta-Analysen der Fachliteratur sei zudem entscheidend, um die Ergebnisse für die Öffentlichkeit nutzbar zu machen. Erste Ansätze seien vorhanden (z.B. „Human Immune Monitoring Core“ an der Universität von Stanford), müssten aber auf nationaler und internationaler Ebene weiter ausgebaut werden. Alle Anstrengungen in diesem Bereich würden ebenfalls der „personalisierten“ Medizin zu Gute kommen, welche für den Patienten maßgeschneiderte Therapien ermöglichen soll.
- **Quelle:** Davis Mark M.: A Prescription for Human Immunology. Immunity 2008 (29): 835-838

# Contergan: Tierversuch unzulänglich

- **Der Artikel aus dem Jahr 2011 thematisiert die Frage nach der Sinnhaftigkeit von Tierversuchen am historischen Beispiel Thalidomid. Thalidomid wurde 1957 als Contergan (bzw. Softenon) vom Pharmaunternehmen Grünenthal auf den Markt gebracht. Es galt als harmloses Schlaf- und Beruhigungsmittel und wurde u.a. zur Behandlung von morgendlicher Schwangerschaftsübelkeit eingesetzt. Dies führte in nur vier Jahren zu teils schweren Missbildungen bei rund 10.000 Neugeborenen.**
- Das Ziel des Artikels ist es, an Hand der Analyse von konkreten historischen Belegen und Forschungsarbeiten folgende gängige Argumente wissenschaftlich zu widerlegen:
- Thalidomid wurde im Tierversuch nicht auf mögliche teratogene Schäden getestet. (D.h. es wurde nicht getestet, ob die Einnahme des Wirkstoffes bei Schwangeren mögliche Nebenwirkungen auf das Un- bzw. Neugeborene haben könnte.)
- Wäre Thalidomid an schwangeren Tieren getestet worden, hätten deren Nachkommen dieselben Missbildungen gezeigt wie der Mensch und das Desaster hätte verhindert werden können.
- Vier zentrale Punkte werden von den Autoren untersucht und wissenschaftlich nachgewiesen:
- 1. Die Tatsache, dass diaplazentarer Transfer möglich ist, also dass Wirkstoffe von der Mutter über die Plazenta auf das Kind übertragen werden können, gilt seit den 1930er Jahren als wissenschaftlich anerkannt. Nach dem Wissensstand der 1950er Jahre konnte Thalidomid als klarer Kandidat für möglichen diaplazentaren Transfer gelten.
- 2. Tests zur Teratogenität von neuen Wirkstoffen gehörten in den späten 1950er Jahren zur gängigen Praxis innerhalb von präklinischen Versuchsreihen. Ob auch Thalidomid nach dem damals üblichen Prozedere an schwangeren Tieren getestet wurde, werden wir nie mit Sicherheit erfahren: Sämtliche Versuchsprotokolle der Firma Grünenthal wurden zerstört.
- 3. Mehr Tierversuche hätten die „Contergan-Tragödie“ nicht verhindern können. Nachdem die Folgen von Thalidomid bewiesen waren, begannen intensive Forschungsarbeiten zur Teratogenität von Thalidomid bei unterschiedlichen Tierarten:
- Die Firma Grünenthal selbst versuchte 1962, die teratogenen Effekte von Thalidomid an Mäusen, Ratten und Kaninchen nachzuweisen. Die Ergebnisse waren negativ.
- Zahlreiche Forschungsarbeiten der Folgejahre bestätigen, dass Mäuse, Ratten oder Hamster auf den Wirkstoff nicht in gleicher Weise reagieren wie der Mensch. Kongenitale Schäden treten nur sporadisch und unspezifisch auf und liefern keinen Hinweis auf das Krankheitsbild der Phokomelie (Missbildungen der Gliedmaßen), das für menschliche Thalidomidgeschädigte Neugeborene charakteristisch ist. Mäuse, denen Thalidomid in einer Konzentration von 4000 mg/kg verabreicht wurde, zeigten keine Thalidomid-spezifischen teratogenen Effekte. Beim Mensch reichten 0,5 mg/kg.
- Nicht-menschliche Primaten reagierten auf die Verabreichung von Thalidomid dem Menschen ähnlich: Phokomelie konnte als fruchtschädigende Folge nachgewiesen werden. Weiterführende Untersuchungen mit 15 bekannten menschlichen Teratogenen an nicht-menschlichen Primaten zeigten allerdings deren Unzulänglichkeit als Modell für den Menschen: Nur 8 dieser Wirkstoffe erzeugten auch in mindestens einer Primatenspezies teratogene Effekte. Die anderen 7 für den Menschen fruchtschädigenden Wirkstoffe zeigten keine derartigen Folgen für die nicht-menschlichen Primaten.
- Die wohl meist zitierte Tierrasse, welche die Teratogenität von Thalidomid im Tierversuch widerspiegelte, ist die Kaninchenrasse „Weißer Neuseeländer“: Phokomelie im Nachwuchs trat allerdings erst dann auf, wenn der Mutter die 25 bis 300fache Dosis verabreicht wurde, die beim Menschen zu Fruchtschäden führte. Was jegliche Forschungserkenntnisse zum Thalidomid-Skandal relativiert, ist die Tatsache, dass die intensive Forschung am Tier NACH der „Contergan-Tragödie“ stattfand. D.h. die Forscher konnten gezielt am Tier nach Mensch-ähnlichen teratogenen Schäden suchen und fanden diese in nur einigen wenigen Spezies. D.h. zugleich: Im Vorfeld diese möglicherweise EINE richtige Spezies zu finden, die auf einen Wirkstoff in ähnlicher Form reagiert wie der Mensch, bleibt reiner Zufall. Ein Mehr an Tierversuchen hätte folglich in den 1950er Jahren zu einem Durcheinander an Daten geführt. Auch mit dem heutigem Wissensstand und den heutigen technischen Möglichkeiten hätten die fruchtschädigenden Folgen im Tierversuch nicht vorhergesagt werden können.
- 4. Und: Heutige Teratogenitätstests basieren immer noch auf der irtümlichen Annahme, Forschungsergebnisse aus Tierversuchen wären auf den Menschen übertragbar. Allein die Tatsache, dass neun von zehn neuen Wirkstoffen in klinischen Versuchen versagen, da die Ergebnisse aus den Tierversuchen nicht die Reaktionen des menschlichen Organismus widerspiegeln, spricht Bände. Der Schluss, den die Autoren daraus ziehen, ist, dass das ideale Modell für den Menschen nur der Mensch selbst sein kann. Dies verhindert auch, dass möglicherweise für den Menschen hochwirksame Wirkstoffe durch „falsche“ Ergebnisse am Tier verloren gehen.
- Quelle: Greek, R.; Shanks, N. and Rice, M. J. (2011): The History and Implications of Testing Thalidomide on Animals. The Journal of Philosophy, Science & Law, Vol. 11, p. 1-32.

# Aspirin: Mensch-Tier-Unterschied

- **Am Beispiel von Aspirin zeigt der Autor einer in der im Wissenschaftsjournal ATLA veröffentlichten Studie, dass Tierversuche kontraproduktiv sind, da sie Wirkungen am Menschen falsch voraussagen.**  
**Den 110. Jahrestag der Markteinführung von Aspirin nutzte der Toxikologe Thomas Hartung, um Kritik an den Methoden der Sicherheitsbeurteilung von Arzneimitteln zu üben, denn in keinem anderen Fachgebiet der Biowissenschaften werden noch heute dieselben Experimente durchgeführt wie vor 40 bis 60 Jahren.**
- Wären Tierversuche 1899 bereits Standardmethode zur Risikobewertung von neuen Arzneimitteln gewesen, ist es nach Aussage des Autors sehr unwahrscheinlich, dass es Aspirin überhaupt bis zu den klinischen Studien (d. h. Studien mit freiwilligen, gesunden Probanden bzw. Patienten) geschafft hätte. Denn das Risikoprofil von Aspirin klingt nicht gerade vielversprechend:
  - gesundheitsschädlich beim Verschlucken
  - reizt die Augen, Atmungsorgane und Haut
  - nicht krebserregend, aber -fördernd mit unklarer erbgutschädigender Wirkung
  - embryonale Fehlbildungen bei Katze, Hund, Affe, Maus, Kaninchen und Ratte
- Trotz angeblicher erbgutschädigender Wirkung und Nachweis von Missbildungen bei verschiedenen Tierarten wird Aspirin heutzutage u.a. Schwangeren verabreicht, die unter Präeklampsie leiden (Bluthochdruckerkrankung in der Schwangerschaft mit vermehrter Proteinausscheidung). Und das zu recht, denn eine Metaanalyse (statistische Analyse verschiedener vorangegangener Studien) konnte zeigen, dass bei Menschen kein erhöhtes Risiko für Missbildungen besteht.
- Ähnliche Diskrepanzen bestehen bei vielen gut bekannten und viel verschriebenen Arzneimitteln; Paracetamol beispielsweise ist krebserregend bei Nagern; beim Menschen konnte diese Wirkung nicht festgestellt werden.
- Dies führt den Autor zu drei wesentlichen Kritikpunkten des 3R-Prinzips. Die drei R stehen für „Replace, Reduce, Refine“ und sollen einen Ansatz darstellen, um Tierversuche in der Forschung zu ersetzen, zu reduzieren bzw. das Leid der Tiere zu verringern. Hartung fügt noch ein viertes R hinzu: Realismus. Und er wagt den Realitätscheck der heutzutage gängigen Substanz-Testung, die für die Marktzulassung Tierversuche als „Sicherheitsprüfung“ vorschreibt, ohne dass Tierversuche jemals auf ihre Aussagekraft hin überprüft worden sind.
- Erster Realitätscheck: REACH: Die EU Chemikalienverordnung REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) hat zum Ziel, nur noch Chemikalien in Umlauf zu bringen, die zuvor registriert und geprüft worden sind. Die meisten Daten werden dazu mit Hilfe von Tierversuchen gewonnen. Initial wurden ca. 180.000 Vorregistrierungen von 27.000 Firmen für 30.000 Substanzen erwartet. Am Ende der Vorregistrierungsphase im Dezember 2008 lagen die Zahlen wesentlich höher (2,7 Mio. Vorregistrierungen von 65.000 Firmen für 144.000 Substanzen). Das REACH-System ist mit derzeitigen Toxikologie-Methoden nicht zu bewältigen, so der Autor. Eine Erweiterung des Programms sei demnach unvermeidlich und es gäbe keine Möglichkeit, dies ohne Alternativmethoden zu erreichen.

- Zweiter Realitätscheck: Die Eignung der derzeitigen Toxikologie Tierversuche sind auch im 21. Jahrhundert noch „Goldstandard“ bei der Risikobeurteilung von Arzneimitteln, und das, obwohl die Vorhersagekraft von Tierversuchen nie validiert worden ist. D. h. bisher wurde nicht überprüft oder gar nachgewiesen, ob Tierversuche überhaupt geeignet sind, um Reaktionen des menschlichen Organismus (z. B. Reaktionen auf Arzneimittel) ausreichend sicher vorherzusagen. Dennoch werden neue (tierversuchsfreie) Methoden an Tierversuchen gemessen. Ca. 70% der entwickelten tierversuchsfreien Tests scheitern an der Validierung. Hartung schlägt daher eine evidenzbasierte Toxikologie vor, ähnlich der evidenzbasierten Medizin, d. h., eine Wissenschaft, die sich auf empirische Belege, auf systematische und beweisbare Datenerhebung stützt. Die derzeitigen Mittel der Toxikologie sind nicht für die anstehenden Herausforderungen geeignet, folgert der Autor.
- Dritter Realitätscheck: Die Eignung der derzeitigen „alternativen“ Ansätze (3R) und deren Integration in die Toxikologie. Das Einführen „alternativer“ Testmethoden sollte nach Aussage des Autors genutzt werden, um Tierversuche und Tierleid zu vermindern. Solange jedoch weiterhin an der Denkweise festgehalten wird, einen Tierversuch direkt durch eine andere Methode zu ersetzen, können artspezifische Unterschiede und damit die begrenzte Aussagekraft nicht überwunden werden. Daher sei es nötig, über neue Referenzen (Vergleichs-/Bezugssysteme) für die Validierung nachzudenken, statt an der Toxikologie der Vergangenheit zu hängen.
- Quelle: Hartung T.: Per aspirin ad astra; ATLA 2009 (37): 45-47



# Wir sind keine 70-kg-Ratte

- **Toxikologie hält die heutige Praxis der Giftprüfungen für überholungsbedürftig und zeigt Strategien für eine Toxikologie des 21. Jahrhunderts auf**
- **Professor Thomas Hartung ist Professor für Pharmakologie und Toxikologie an der Universität Konstanz, Professor und Lehrstuhlinhaber an der John Hopkins Universität Baltimore (USA) und Direktor des John Hopkins Zentrums für Alternativmethoden zu Tierversuchen. Er kritisiert in dem renommierten Wissenschaftsmagazin Nature\* die heute üblichen Giftprüfungen (Toxikologie) und befasst sich mit der Frage, ob die gegenwärtige Praxis, chemische Substanzen mit Tierversuchen auf Giftwirkung zu prüfen, für REACH, dem bisher größten EU-Sicherheitsprogramm, ausreicht. Im Rahmen der EU-Richtlinie REACH sollen 30.000 Substanzen, die vor 1981 auf den Markt gekommen sind, auf ihre Gefährlichkeit getestet werden. Dabei greift die EU größtenteils auf althergebrachte Tierversuche zurück.**

Der Autor des Artikels weist auf schon lange bekannte Unzulänglichkeiten der angewendeten Tierversuche hin: Menschen sind keine 70-kg-Ratten. Wir leben in anderen Umgebungen als Labortiere, leben länger als diese und haben einen anderen Stoffwechsel. Als Beispiele nennt er den LD50-Test, die Giftmenge, die 50% der Versuchstiere tötet, und einen Hautreizungstest, die nur sehr schlecht in ihren Ergebnissen bei Menschen und z. B. Ratten als gängigen „Modellen“ übereinstimmen. Professor Hartung fragt somit zu recht: Wie aussagekräftig und »brauchbar« sind diese sogenannten »Tiermodelle«?

Da zudem alle möglichen Effekte geprüft werden sollen, wird die Testplanung „konservativ“ durchgeführt, also hohe und höchste Dosierungen jenseits der wirklich bei Vergiftungen vorkommenden eingesetzt, um tatsächlich Wirkungen sehen zu können. Die Ergebnisse stimmen daher oft nicht mit denen überein, die in der Wirklichkeit am häufigsten zu erwarten sind. Zudem werden viele verschiedene Giftwirkungen gleichzeitig untersucht. Dieses führt leicht zu falschen Zuordnungen von Ursache und Wirkung. Und es stellt sich natürlich auch die Frage nach wirklich gesundheitsgefährdenden Effekten, nicht nur Gewebsreizung und Zerstörung, die gemessen werden.

Ein allgemeines, aber für die Aussage jedes Testes problematisches Phänomen ist die Tatsache, dass Testergebnisse nicht nur Wirkungen erfassen, sondern auch nicht vorhandene Wirkungen als vorhanden anzeigen und echte Effekte übersehen. Nimmt man als Rechenbeispiel, wie Prof. Hartung dies im Artikel tut, nur die Fortpflanzungs- und Embryonenschädigung, die bei 5.500 Altchemikalien durchgeführt werden soll, liegt die Trefferquote nur bei 60%, im Gegensatz zu 40% fälschlicherweise als giftig eingestuft Substanzen. 83 der 138 bekannt giftigen Substanzen werden so gefunden, aber 2.145 ungiftige Substanzen irrtümlich zu Gift erklärt. Bei der herkömmlichen Vorgehensweise wird nun in einer weiteren Tierart getestet. Von den 3.272 Chemikalien, die im ersten Test negativ waren, werden nun weitere 1.309 zum Gift erklärt. Gleichzeitig werden nur 33 von 55 giftigen Substanzen, die im ersten Test nicht erkannt wurden, erfasst. Insgesamt werden somit 116 von 138 echten Giften erkannt, und 3.454 ungiftige Substanzen zu Giften erklärt - ein eher zweifelhaftes Verhältnis.

Eine einfache Änderung bei der Testung von Substanzen würde laut Hartung zwei Ansätze kombinieren:

- Robotergesteuerte Multifachtests (Screening) würden die möglichen Gifte zuverlässiger identifizieren, was schon aus Kosten Gründen (sic!) in vitro, also mit tierversuchsfreien Verfahren, geschieht;
- Bestätigung der gescreenten Substanzen in für sie geeigneten In-vitro-Tests

Die Testung von potentiellen Arzneimitteln ist noch problematischer als die von Chemikalien. Bei den Medikamentenprüfungen fällt ein großer Anteil der Stoffe (8-30%) allein wegen Sicherheitsproblemen bei der Anwendung am Menschen durch – obwohl sie in den Tierversuchen unauffällig waren. Hinzu kommen noch die Substanzen, die in der Wirkung versagen oder bei denen sich erst nach der Zulassung die unerwünschten Seiten zeigen, wie z. B. beim Rheumamittel Vioxx. Darüber hinaus können neue Medikamente aus Teilen menschlicher Zellen (sogenannte Biologicals) nicht wie chemische Stoffe im Tierversuch getestet werden, denn ihre Wirkung tritt ausschließlich bei Menschen ein, oder sie werden von tierischen Immunsystemen zerstört. Diese Medikamenten machen mittlerweile ca. 50% der neu zugelassenen Substanzen aus. Der Druck auf die Toxikologie, dafür auf humanen Zellen basierende Modelle zur Giftigkeitsprüfung zu entwickeln, wird damit enorm.

In der Medizin müssen Diagnose und Therapie objektiv beurteilbar sein, um für den einzelnen Patienten optimale Entscheidungen zu treffen. Dieses sogenannte evidenzbasierte Medizin (EBM) beurteilt den Wert einer Behandlung systematisch nach den Behandlungsergebnissen und -erfolgen. Damit ist sie in eine Vorreiter- und Lenkungsrolle geschlüpft. Bereits 5.000 Leitlinien zu häufigen Behandlungsfeldern liegen vor. Toxikologie Hartung legt zu Recht nahe, diesen EBM-Ansatz in die Toxikologie zu übertragen.

- Die Schwierigkeiten der bisherigen Toxikologie macht der Experte an einem Fleckentferner-Wirkstoff anschaulich. Sechs Studien stuften ihn als nicht krebserregend ein, 10 als krebserregend in Tieren, wahrscheinlich aber nicht in Menschen, 9 schätzten ihn als begründetermaßen krebverdächtigen Stoff für Menschen ein ohne gesellschaftlich-gesundheitswissenschaftliche Belege und 4 kamen zum Schluss, dass es für die krebserregende Wirkung rationale Begründungen und gesundheitswissenschaftliche Belege gibt. Ein Durcheinander - und gleichzeitig Beleg für die Reformbedürftigkeit.

Professor Hartung fordert daher eine vollkommen neue Strategie auf Basis der weiterentwickelten Zellkulturen, ganz besonders der dreidimensionalen Vielfach-Zellkulturen, die Organe in Struktur und Funktion nachahmen. Stand bisher nur Gewebe aus Operationen zur Verfügung, können Stammzelltechnologie und Computersimulationen (sog. in-silico-Technik) die Auswahl bereichern. Dahinter steht ein Strategiewechsel: Charakterisierung von Wirkstoffen durch die Aufklärung und Bewertung von Merkmalsmustern statt einzelner Merkmale.

Internationale Unternehmen, gerade im Bereich Chemie und Pharma, halten an überlieferten Tierversuchen fest, bis der letzte wichtige Markt neue Verfahren einführt. Das Hauptproblem, legt Professor Hartung dar, ist hier die wechselseitige Verflechtung von wissenschaftlichen, politischen und behördlichen Meinungsführer. Diese erzeugt politische und gesetzliche Kompromisse, auch im Sinne von Absicherung der Verantwortung, zugunsten jahrzehntelang durchgeführter »etablierter« Tierversuche. Dieses System wird dadurch besonders gestützt, dass es bequem für die Konzerne ist. Eine berechenbares Spektrum an Tests, dass für planbare Anforderungen an Zeit und Kosten sorgt, wird abgearbeitet. Damit ist die Industrie alle Verantwortung los. Daher sind an diesem Punkt die Gesetzgeber in einer Schlüsselposition.

Die US-Umweltschutz-Behörde EPA hat bereits zusammen mit anderen US-Behörden durch Einrichtung des ToxCast-Programms diesen Richtungswechsel in der Giftprüfung eingeleitet. In Europa hat neben der Diskussion um REACH, das Tierversuchsverbot für Kosmetika die Debatte angeheizt.

Was in Zukunft an Neuerungen kommt, so Hartung, sei ein rein wissenschaftlicher Prozess. Ohne den politischen Willen wird es aber zu keiner Umsetzung in die Praxis kommen, auch wegen der dafür nötigen öffentlichen Förderung. Die größte Herausforderung bleibt aber die Erarbeitung eines neuen verwaltungstechnischen regulatorischen Systems. Ein weiterer wichtiger Antrieb sind die Aufwendungen von 600 Millionen Euro jährlich allein in Europa nur für toxikologische Tests. Zusammen mit der neuen Strategie ermöglichen sie nicht nur qualitativ höherwertigere Aussagen, retten Menschenleben, fördern kleine und mittlere, innovative Unternehmen, vor allem ersparen sie vielen Millionen von Tieren großes Leid und einen qualvollen Tod.

Von entscheidender Wichtigkeit wird aber die Bereitschaft zum Systemwechsel sein, für den Professor Hartung plädiert: Dabei darf das neue nicht als Flicker für die Lücken und Unzulänglichkeiten des alten, tierversuchsbasierten Giftigkeitsprüfungssystems herhalten.

*Dr. med. Wolfgang Wegert*

\* Thomas Hartung: Toxicology for the twenty-first century. Nature, Vol. 460, 9 July 2009, 208- 212

# Krebs-Tierversuche führen in die Irre

- **Die Autoren eines Diskussionsbeitrags zum Thema „Welche Mittel verursachen Krebs?“ des British Medical Journals argumentieren sehr deutlich gegen Tierversuche in der Krebsmedizin.**
- Obwohl bereits Billionen Dollar in den Kampf gegen Krebs investiert wurden, sei Krebs noch immer die zweithäufigste Todesursache. Vierzig Prozent der Menschen würden eines Tages an Krebs erkranken und die Hälfte davon sterbe auch daran. Das sei eine Größenordnung, bei der man sich offen fragen müsse, ob die bisherigen Strategien und daraus resultierende wie praktizierte Methoden effizient genug waren. Millionen Tiere wurden zu diesem Zweck im Labor geopfert und Tausende Chemikalien wie auch potenzielle Arzneimittel wurden als krebserregend (karzinogen) beschrieben. Aber sind die Ergebnisse aus Tierversuchen wirklich aussagekräftig für die Krebsmedizin des Menschen?
- Um dieser Fragestellung nachzugehen haben die Autoren dieses Beitrags die Datenbank IRIS für toxische Chemikalien genauer betrachtet. IRIS steht für „Integrated Risk Information System“ und wird geführt von der amerikanischen Überwachungsbehörde EPA (Environmental Protection Agency, Umweltbehörde).
- Für die meisten Chemikalien fehle es an Daten für die Wirkung am Menschen und es gäbe lediglich Ergebnisse zum krebserregenden Potenzial aus Tierversuchen. Hierbei seien aber laut EPA 58% der Datensätze unzureichend, um eine Bewertung für die Wirkung am Menschen vorzunehmen. Aber waren die übrigen 42% wirklich geeignet, um gute Vorhersagen zu treffen? Dazu haben die Autoren die Klassifikationen zur krebserregenden Eigenschaft (Karzinogenität) von Chemikalien der EPA mit denen der weltweit führenden IARC (World Health Organization's International Agency for Research on Cancer, Internationale Agentur für Krebsforschung) verglichen. Die Ergebnisse waren beunruhigend. Im Fall von 128 Chemikalien waren die Bewertungen bzgl. der Karzinogenität beim Menschen lediglich für 17 Substanzen übereinstimmend. Die übrigen 111 Chemikalien wurden von der EPA weit krebserregender eingestuft als von der IARC. Die EPA scheint dazu zu tendieren, das krebserregende Risiko von Substanzen über zu bewerten. Dies sei vermutlich begründet in der Tatsache, dass Humandaten fehlen und zudem in Amerika sehr hohe Schadensersatzansprüche geltend gemacht werden, wenn es in der Medizin zu Unglücken kommt. Diesbezüglich hätten Tierversuche eine lange Tradition und nahezu jede für den Menschen krebserregende Substanz erzeuge auch in Tieren Tumore, solange nur ausreichend verschiedene Tierarten getestet werden. Doch wenn man ausreichend viele Tierarten testet, würde eine Karzinogenität für eine Substanz auch dann gefunden, wenn gar kein Risiko für den Menschen besteht. Von 20 für den Menschen nicht krebserregenden Substanzen zeigten 19 in Tierversuchen krebserregende Wirkung.

- Das Problem mit Tierversuchen zur Karzinogenität von Chemikalien sei nicht die mangelnde Empfindlichkeit für humane Karzinogene, sondern die fehlende Spezifität. Ein positives Ergebnis im Tierversuch hätte demnach wenig Vorhersagekraft für die Wirkung am Menschen. Ein Grund dafür sei beispielsweise die unphysiologische Durchführung von chronischen Hoch-Dosis- Tests, welche Faktoren wie z.B. die natürliche Geweberegeneration völlig außer Acht ließe.
- Weiter seien der hohe Zeit- und Kostenfaktor (kostspielige und langwierige Tierversuche) wie natürlich das große Leiden der Tiere in diesem Bereich ein Nachteil. Moderne Alternativen würden bereits existierten und es sei unerklärlich, wie langsam die Zulassungsbehörden bei der Akzeptanz neuer Methoden agieren. Da jedes Jahr ca. 400 neue Medikamente eingeführt werden, sei dringend ein radikales Umdenken im Vertrauen auf weiteres Testen von Substanzen an Tieren nötig! Die Entwicklung und Anwendung schneller und zuverlässiger tierversuchsfreier Methoden würde das Krebsproblem in der Gesellschaft verringern, so die Autoren.
- **Quelle:**
- Andrew Knight, Jarrod Bailey und Jonathan Balcombe. Which drugs cause cancer? BMJ USA 2005 (5), 479
- <http://www.bmj.com/content/331/7521/E389.full.pdf+html>

# Alzheimer-Tierversuche sind ein Irrweg 1

- Aus einem 2014 in dem Fachjournal Drug Discovery Today veröffentlichten Artikel geht hervor, dass in der Alzheimer-Forschung seit Jahrzehnten an der "Alzheimer-Maus" festgehalten wird, obwohl diese sog. Tiermodelle teuer, zeitaufwändig und schlecht reproduzierbar sind und obwohl hunderte von neuen Therapiemethoden, die im Tierversuch vielversprechend waren, in klinischen Studien jedes Mal versagt haben. Wie auch andere "Tiermodelle" ist die "Alzheimer-Maus" nie wissenschaftlich evaluiert worden und trotzdem wird einfach angenommen, die Ergebnisse aus dem Tierversuch seien direkt übertragbar auf den Menschen. Trotz jahrzehntelanger tierexperimenteller Forschung gibt es bisher weder genaue Erkenntnisse über die Pathophysiologie der Erkrankung noch Medikamente, die eine Alzheimer-Demenz heilen oder zumindest in ihrem Verlauf verlangsamen können. Ebenso ineffektiv sind Tierversuche auch bei anderen Erkrankungen wie Schlaganfall, Asthma, Amyotrophe Lateralsklerose, Entzündungen oder Chorea Huntington. Dennoch verlässt sich die Forschung nach wie vor auf Tierversuche und "-modelle". Doch längst gibt es fortschrittliche, verlässliche, sichere und reproduzierbare Methoden, die die Alzheimer-Forschung ohne Tierversuche wesentlich voranbringen könnten.  
Die Autorin Langley belegt, dass die standardmäßig an der Maus praktizierten Alzheimer-Versuche medizinisch vollkommen erfolglos sind und die wesentlichen Erkenntnisse und Therapiemöglichkeiten ohne Tierversuche errungen wurden. Auch gibt sie einen Überblick über diese tierversuchsfreien Methoden und zeigt deren vielversprechendes Potenzial auf.
- **Transgene Alzheimer-Maus ungeeignet**  
Die mit Abstand am häufigsten in den letzten 15 Jahren für die Alzheimer-Forschung verwendeten Tiere sind transgene Mäuse (Tg-Mäuse), d.h. Mäuse, in die menschliches Erbgut eingebracht wurde. Typisch für eine Alzheimer-Erkrankung sind Ablagerungen von Plaques bzw. Neurofibrillen im Hirn. Zwar entwickeln einige Mäuse diese Ablagerungen, jedoch gibt es kein einziges "Tiermodell", bei dem sich eine Alzheimer-Demenz, so wie sie beim Menschen vorkommt, vollständig ausprägt. Zudem sind die Ergebnisse der Tierversuche art- und zuchtabhängig, d.h. je nachdem mit welcher Tierart oder welcher Mäuse- (oder Ratten)züchtung die Versuche durchgeführt werden, sind die Symptome und Hirnveränderungen unterschiedlich.
- Während beim Menschen hauptsächlich die sporadische (also nicht erbliche) Alzheimer-Demenz vorkommt, wird bei den Maus"modellen" die familiäre (erbliche) Alzheimer-Demenz erzeugt. Diese betrifft jedoch lediglich 5% aller Demenzpatienten und ist hier assoziiert mit Mutationen im APP-Gen (Amyloid-Precursor-Protein) bzw. in den Präsenilin-Genen 1 und 2. Bei Mäusen führt keine einzige dieser Mutationen allein oder in Kombination zum vollen Spektrum einer Alzheimer-Erkrankung. Beispielsweise entwickeln Mäuse mit einer APP-Mutation keine kognitiven oder Verhaltensdefizite, die denen einer Alzheimer-Demenz beim Menschen nahekommen. Anders verhält es sich mit den sog. Tau-Proteinen, die einige Tg-Mäuse zwar produzieren, jedoch sind diese Tau-Proteine wie sie Mäuse ausbilden, wiederum beim Menschen mit keiner einzigen Form von Alzheimer assoziiert. Bei der sporadischen Form von Alzheimer-Demenz spielen genetische Varianten im sog. ApoE-Gen eine Rolle, die ausschließlich beim Menschen vorkommen. Um diese Varianten trotzdem bei anderen Lebewesen, wie der Maus, zu erzeugen, sind hochkomplexe genetische Manipulationen nötig, die unvorhersehbare Störfaktoren in die Forschung einbringen können.

# Alzheimer - Tierversuche sind ein Irrweg 2

- Einer der Hauptgründe für das Versagen der Alzheimer-Forschung mit Mäusen und anderen Tieren sind die unüberwindbaren artspezifischen Unterschiede. Nager und Menschen haben sich im Lauf der Evolution bereits vor 65 bis 85 Millionen Jahren auseinanderentwickelt. Entsprechend groß sind artspezifische Unterschiede in Genetik, Pharmakologie, Stoffwechsel, Biochemie, Physiologie und nicht zuletzt Lebenserwartung.
- Mehr als 300 Therapiemethoden sind bisher an der "Alzheimer-Maus" und anderen Tieren getestet worden, trotzdem ist daraus auch nach jahrzehntelanger Forschung kein einziges Medikament o.ä. entstanden, das die Erkrankung heilen oder aufhalten kann. Im Gegenteil, die jetzt auf dem Markt erhältlichen Demenzmedikamente sind nicht im Tierversuch entwickelt oder entdeckt worden. Die Verbindung zwischen zu geringen Acetylcholin-Konzentrationen (ein Botenstoff) im Hirn und Demenz wurde in den 70er und 80er Jahren durch Analysen an postmortalem Hirngewebe aufgezeigt. Aus dieser Erkenntnis heraus entwickelte man Medikamente, die den Acetylcholin-Spiegel im Hirn anheben (sog. Cholinesterasehemmer). Und auch wenn diese Medikamente Alzheimer-Demenz nicht heilen können und nur wenige Patienten davon profitieren, so stellen sie doch einen ersten Therapieansatz dar. Seit schließlich vor mehr als zehn Jahren Memantin, ein Medikament, das an einem anderen Botenstoff im Hirn, dem Glutamat ansetzt, entwickelt wurde, sind keine weiteren neuen Arzneimittel mehr auf den Markt gekommen.
- Versuche mit transgenen Mäusen können die Wirksamkeit eines neuen Medikamentes nicht (sicher) vorhersagen und somit auch nicht die eventuellen Nebenwirkungen, die diese Medikamente haben könnten. So mussten klinische Studien mit Alzheimer-Patienten abgebrochen werden, weil die Patienten unvorhergesehen zum Beispiel eine Entzündung von Hirn und Hirnhäuten (sog. autoimmune Meningoenzephalitis im Falle des Arzneimittels "AN1792") entwickelten oder sich die Alzheimer-Symptome unter Medikamentengabe sogar verschlimmerten (wie bei "Semagacestat"). Ob ein neues Medikament Alzheimer-Symptome beeinflusst, kann durch Tierversuche nicht vorhergesagt werden.
- Die transgene Alzheimer-Maus erweist sich als ungeeignet zur Erforschung der menschlichen Erkrankung und ist, wie auch "Tiermodelle" für andere menschliche Erkrankungen, niemals systematisch evaluiert worden, obwohl von verschiedener Seite empfohlen wird, vor (!) der Durchführung klinischer Studien die klinische Relevanz der präklinischen Versuche (d.h. in aller Regel Tierversuche) z.B. durch systematische Reviews (Übersichtsarbeiten, die zahlreiche Studien systematisch in einen Kontext bringen und zusammenzufassen) zu überprüfen. Zum Zeitpunkt der hier vorliegenden Studie (Veröffentlichung 2011) ist kein einziges systematisches Review über die Vorhersagevalidität der transgenen "Alzheimer-Maus" publiziert worden. Das heißt ihre Validität ist nach wie vor unbewiesen und die Gefährdung von freiwilligen Probanden und Alzheimer-Patienten in klinischen Studien, die auf der Basis dieser Tierversuche durchgeführt werden, wird in Kauf genommen.
- **Forschung mit menschlichen Zellen**  
In den letzten Jahren gab es große Fortschritte beim Einsatz menschlicher Zellen für die medizinische Forschung. Im Fokus stehen insbesondere sog. **humane induzierte pluripotente Stammzellen** (hiPSC), d.h. Zellen, die noch „unreif“ sind und somit umprogrammiert werden können in Nervenzellen (oder je nach Erkrankung in Leber-, Nieren-, Muskelzellen etc.). Aus ihnen können zum Beispiel Gewebs- und Krankheitsmodelle konstruiert werden (sog. Tissue Engineering), durch die Einblicke in die Entstehung und den Verlauf von Alzheimer-Demenz und die Rolle verschiedener Nervenzelltypen gewonnen werden können. Mit Stammzellen können Arzneimittel-Screenings durchgeführt und die Reaktion des menschlichen Organismus auf diese Arzneimittel überprüft werden.
- Die Forschung mit Stammzellen und menschlichem Gewebe liefert schneller und kostengünstiger patientenrelevante Daten zu Wirksamkeit und möglicher Toxizität neuer Arzneimittel. In Zukunft wäre ein direkter Übergang vom Reagenzglas in klinische Studien möglich, ohne den Umweg über Tierversuche. Mit Zellen und Gewebe können innerhalb kurzer Zeit zahlreiche Medikamente in verschiedenen Dosierungen überprüft werden, was erheblich kostengünstiger wäre als Tierversuche. Zudem kann dadurch das Risiko eines Versagens vielversprechender Arzneimittel im klinischen Versuch minimiert werden.

# Alzheimer-Tierversuche sind ein Irrweg 3

- **Forschung an menschlichem Gewebe Verstorbener**  
Die ersten Alzheimer-Medikamente sind ein Verdienst der Forschung mit dem Gewebe verstorbener Patienten. Dennoch gab es seitdem kaum weitere Forschungen in dieser Richtung, und das obwohl mittlerweile die verfügbaren Gewebeproben von wesentlich besserer Qualität sind als noch in den 70er Jahren und eine Aufschlüsselung der Erbinformation und damit die Identifizierung möglicher krankheitsauslösender Gene heutzutage viel schneller und genauer möglich ist.
- **Bildgebung**  
Die Bildgebung verbessert sich stetig. Mittels MRT kann man heute zum Beispiel die Ablagerungen im Hirn eines Alzheimer-Patienten sowie den Verlust an Hirngewebe direkt am Patienten darstellen. Etwas, das früher nur am Gewebe Verstorbener möglich war. Dadurch kann frühzeitig eine Diagnose gestellt und mit der Therapie begonnen werden. Mit Hilfe der MR-Spektroskopie können Botenstoffe im Hirn identifiziert werden. Daraus ergeben sich Erkenntnisse über den Energiestoffwechsel oder entzündliche Prozesse im Hirn, den Zustand von Nerven- und Gewebszellen oder über die Veränderung der Botenstoffe unter dem Einfluss von Medikamenten. Die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) liefert Informationen über die Verteilung der Plaques im Hirn und damit über den Verlauf einer Alzheimer-Erkrankung. Das **Human Connectome Project** nutzt die MRT-Bilder von hunderten Menschen, um eine detaillierte Karte, eine Art Schaltkreis, des menschlichen Hirns zu erstellen. Weiterhin beschäftigt sich das Projekt mit genetischen und Umweltfaktoren, die Einfluss auf das Nervensystem haben könnten und schloss dazu mehr als 300 Zwillingspaare in ihre Studien mit ein. Die Folge ist eine Vielzahl von Daten, die wiederum von anderen Forschungsgruppen genutzt und erweitert werden kann.
- **Genomweite Assoziationsstudien (GWAS)**  
Bei vielen Erkrankungen werden Mutationen als (Mit-)Ursache vermutet. Um die entsprechenden Gene zu identifizieren werden genomweite Assoziationsstudien durchgeführt. Hierbei wird die Erbinformation "gesunder" Probanden mit der von Patienten verglichen. Dadurch konnten bereits neun neue Gene identifiziert werden, die mit der sporadischen, also häufigsten, Form der Alzheimer-Demenz assoziiert sind. Da diese Gene u.a. auch das Immunsystem und den Fettstoffwechsel beeinflussen, können sich daraus neue Forschungsansätze oder Therapiemöglichkeiten ergeben. Die **deCODE Iceland Study** entdeckte eine spezielle Mutation im APP-Gen, die gegen Alzheimer-Demenz schützt, und fand damit die erste schützende Genvariante.
- **AlzPathway** erstellte auf der Basis von über 100 Publikationen mittels eines Computerprogramms eine Art Karte, in der alle bekannten Signalwege, die bei der Alzheimer-Demenz eine Rolle spielen, dargestellt sind. Damit können eventuelle Risikogene, die durch GWAS identifiziert worden sind, ausgewertet werden. Die Daten sind frei verfügbar und können somit von anderen Forschungsgruppen genutzt werden.
- **Fazit**  
Trotz fehlender Aussagekraft der Alzheimer-Tierversuche an Mäusen und dem Vorhandensein moderner Methoden ohne Tierversuche wird weiterhin an diesen festgehalten. Forscher machen es sich deshalb oft zur Aufgabe "bessere" Tiermodelle zu entwickeln. Dies erscheint jedoch obsolet, angesichts der unüberwindbaren Artunterschiede und der zur Verfügung stehenden humanspezifischen Modelle. Wenn es um menschliche Erkrankungen geht, sollte auch der Mensch im Mittelpunkt der Forschung stehen, um klinisch relevante Ergebnisse zu erzielen.
- **Quelle**  
**Langley GR: Considering a new paradigm for Alzheimer's disease research. Drug Discovery Today 2014; 19(8), 1114-1124**

# Alzheimer-Tierversuche taugen nichts

- **Eine aktuelle wissenschaftliche Studie lässt den Rückschluss zu, dass Alzheimer-Tierversuche nicht auf den Menschen übertragen werden können. Die Forscher folgern, dass Untersuchungen an menschlichen Nervenzellen sinnvoller sind und stellen in der Fachzeitschrift Stem Cell Reports ein entsprechendes Untersuchungsmodell vor.**

In Versuchen an transgenen Mäusen, Zellen tierischer Herkunft wie Zellen aus dem Eierstock Chinesischer Hamster, aber auch in Tests an menschlichen Nierenzellen, führte die Gabe von bestimmten Medikamenten (nichtsteroidalen Antirheumatika) dazu, dass sich weniger Ablagerungen bildeten, die für das Absterben des umliegenden Nervengewebes und damit für die Entstehung von Alzheimer verantwortlich gemacht werden. In der Phase 2 und 3 der klinischen Studie am Menschen zeigte sich dieser Therapieansatz jedoch wirkungslos.

Wissenschaftler der Universität Bonn haben nun gemeinsam mit Forschern aus Belgien und den USA aus Hautzellen von Patienten, die an einer bestimmten Form von Alzheimer leiden, Nervenzellen hergestellt. Die Hautzellen wurden dazu in das embryonale Stadium zurückversetzt. Aus diesen sogenannten pluripotenten Stammzellen können sich fast alle Arten von Zellen bilden, wie in diesem Fall Nervenzellen. An den so gewonnenen Neuronen testeten die Wissenschaftler die nicht-steroidalen Antirheumatika, die unter anderem in Tests an tierischen Zellen und transgenen Mäusen wirksam erschienen. Das Ergebnis der Untersuchung an den menschlichen Nervenzellen jedoch zeigte - wie die klinische Studie auch - keinen Therapieerfolg und war somit gegensätzlich zu den Befunden aus der tierexperimentellen Forschung.

Die Autoren folgern, dass sich die Stoffwechselforgänge in nicht-neuronalen Zellen und solchen tierischer Herkunft von denen in menschlichen Nervenzellen unterscheiden und somit eine Übertragbarkeit der Ergebnisse nicht gegeben ist. Da die Entwicklung eines Alzheimer-Medikaments viele Jahre dauert, sehen die Wissenschaftler es als zielführend, patientenspezifische Neuronen zu Untersuchungszwecken heranzuziehen. Die Tests mit standardmäßig verwendeten transgenen Maus"modellen" oder nicht-neuronalen Zellen haben zu einer Fehleinschätzung der Wirksamkeit der Medikamente geführt. Die Autoren der Studie empfehlen daher die Forschung an den jeweils relevanten menschlichen Zellen.

Die Studie verdeutlicht einmal mehr, wie wichtig durchdachte und auf die menschliche Situation bezogene Forschung ist. Forschung am falschen Organismus oder an den falschen Zellen führt zu vollkommen irreführenden Ergebnissen, was letztlich den medizinischen Fortschritt aufhält.

## **Quelle:**

Jerome Mertens et al.: APP Processing in Human Pluripotent Stem Cell-Derived Neurons Is Resistant to NSAID-Based  $\gamma$ -Secretase Modulation. Stem Cell Reports 2013; 1(6); 491-498



# Kranke Forschung: Tiere als „Modell“ für psychische Leiden des Menschen

- **Ratten werden bis zur Erschöpfung zum Schwimmen gezwungen und Affenmüttern werden ihre Kinder weggenommen, um beispielsweise die menschliche Depression oder die Auswirkung sozialer Isolation und Entwöhnung zu ergründen. Ein 2012 in der medizinischen Fachzeitschrift *Psychiatric Times* erschienener Artikel beleuchtet die in der psychiatrischen Forschung durchgeführten Tierversuche und resümiert, dass diese nicht geeignet sind, um psychische Erkrankungen des Menschen zu erforschen.**

Viele wesentliche Fortschritte in der psychiatrischen Forschung beruhen auf Zufallsentdeckung oder gezielter Patientenbeobachtung. So wurde 1957 Isoniazid, das erste Antidepressivum, zufällig entdeckt, da es im Rahmen der Tuberkulosetherapie zu Stimmungsverbesserungen der Patienten führte. Dennoch werden seit Mitte des 20. Jahrhunderts sogenannte Tiermodelle konstruiert, die vorgeblich dazu dienen, psychische Erkrankungen des Menschen wie Angstzustände, Depression oder das Aufmerksamkeits-Hyperaktivitäts-Syndrom zu erforschen.

Bislang gibt es nur wenige systematische Untersuchungen, die die am Tier erlangten Ergebnisse mit denen am Menschen vergleichen. Bei Betrachtung dieser kommt der Autor zu der Folgerung, dass das Tiermodell hinsichtlich der Vorhersage für den Menschen sehr schlecht abschneidet.

Der Autor betrachtet die standardmäßig in der tierexperimentellen Psychiatrie durchgeführten Tierversuche mit Blick auf den vorgeblichen Nutzen für den Menschen. Beim forcierten Schwimmtest nach Porsolt muss eine Ratte oder Maus bis zur Erschöpfung schwimmen, was der Erforschung menschlicher Depression dienen soll. Dieser Test wird jeweils mit und ohne Verabreichung eines potentiellen Medikamentes durchgeführt. Zahlreiche Medikamentengruppen wie unter anderem Stimulantien, Antiepileptika, Pentobarbital und Opiate hatten im Tierversuch eine positive Wirkung, beim Menschen jedoch nicht.

Hunde werden als „Modell“ für Zwangserkrankungen des Menschen verwendet. Die Tiere leiden aufgrund einer Allergie an Hautentzündungen. Dies führt zu verstärktem Schlecken der Wunden, was als Zwangsstörung interpretiert wird. Während Zwangserkrankungen beim Menschen vielfältige Ursachen haben, liegt bei den Hunden eine Allergie zugrunde, weswegen dem Autor zufolge schon die Versuchskonzeption von vornherein nutzlos ist.

- In Versuchen zwischen 1957 und 1963 wurden Rhesusaffen-Babys von ihren Müttern getrennt und die Auswirkungen von teilweiser oder vollständiger sozialer Isolation beobachtet. Einige der Affen wurden bis zu 15 Jahre in Einzelhaft gehalten. Allerdings ist es nach Aussage des Autors nicht möglich, Gefühle der Wertlosigkeit, übermäßige Schuldgefühle, Unentschlossenheit und Todesgedanken durch Beobachtung bei Affen zu ermitteln.

Von Tierversuchbefürwortern wird die Eignung von Tieren als „Modell“ für den Menschen oft damit begründet, dass beispielsweise bei Maus und Mensch 97% der Gene übereinstimmen. Die Studie verweist daher auf den wissenschaftlichen Nachweis, dass die jeweils gleichen Gene zu vollkommen unterschiedlichen Merkmalausprägungen führen können, da das Zusammenspiel der Gene entscheidend ist.

Der Artikel folgert, dass zur Diagnosestellung und Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen beim Menschen die Zukunft in einem integrativen Ansatz liegt, bei dem unter anderem nicht invasive Untersuchungstechniken, pharmakologische Untersuchungen wie Pharmako-Magnetoenzephalographie sowie klinische Beobachtung kombiniert werden. Zudem sei es dringend notwendig, insbesondere in der Psychiatrie und Psychologie die Empathie als wesentliche Grundlage und als Gegenmittel gegen das mechanistische Krankheitsbild zu berücksichtigen.

Die Zusammenfassung basiert auf dem Originalartikel und der deutschen Übersetzung mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

**Quelle:**

Andre Menache: Are Animal Models Relevant in Modern Psychiatry. Psychiatric Times 29: 3, 28. Februar 2012 (übersetzt von Dr. med. Alexander Walz, Oberarzt)

# ALS-Forschung an Mäusen nutzlos

- **Einer im März 2014 in der Fachzeitschrift Nature veröffentlichten Auswertung des ALS Therapy Development Instituts in Cambridge, Massachusetts, zufolge ist trotz jahrzehntelanger tierexperimenteller Erforschung der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS), einer schweren Erkrankung des motorischen Nervensystems, keine Therapie in Sicht.**
- 
- Bislang sind nur ein Dutzend Wirkstoffe, die bei Mäusen die Symptome linderten, in klinischen Studien am Menschen getestet worden. Im Ergebnis versagten alle Wirkstoffe bis auf einen, und auch dieser zeigte in einer klein angelegten klinischen Studie für ALS-Patienten nur einen marginalen Nutzen. So verlängert Lithium die Überlebenszeit von SOD1-Mäusen, einer häufig verwendeten Linie, um 30 Tage. Bei drei weiteren klinischen Studien mit Hunderten Patienten und Kosten von 100 Millionen Dollar kam heraus, dass Lithium keinerlei therapeutischen Effekt hatte.
- Symptome der ALS werden beispielsweise durch Genmanipulation an Tieren erzeugt, was jedoch die menschliche Erkrankung in ihrer Komplexität nicht abbilden kann. So stirbt die in der ALS-Forschung häufig verwendete Maus-Mutante TDP 43 an Darmverschluss, weil ihr Darm gelähmt wird. Menschliche Patienten dagegen sterben an Muskelschwund.
- Um rückwirkend den möglichen Nutzen von ALS-Medikamenten zu überprüfen, wurden erneut Tierversuche an Mäusen durchgeführt. Dabei versagten alle der 100 in Tierversuchen als potentiell wirksam eingestuften Medikamenten am Menschen. Auch bei den acht Wirkstoffen, die in klinischen Studien an tausenden Patienten getestet wurden, bestätigte sich der am Tier gefundene positive Effekt nicht.
- Der Autor der Studie kommt zu dem Schluss, dass auch in der ALS-Forschung Tierversuche oft von schlechter Qualität sind und viel Geld für irrelevante Forschung ausgegeben wird. Dennoch mussten für diese, nicht neue, Erkenntnis Tiere für Versuche erhalten.
- **Quelle und Originalpublikation:**  
S. Perrin: Make mouse studies work. Nature 2014; 507; 423-425

# Mausmodell für ALS unbrauchbar

- An Mäusen wurden 70 Substanzen als wirksam beurteilt, wenn sie als Amyotrophe – Lateralsklerose – Modelle fungierten. Beim Menschen allesamt unwirksam.
- Couzin – Frankel J: When mice mislead. Science 2013. 342; 922-925

## Tierversuche zum Typ 2 Diabetes

- begrenzte Übertragbarkeit auf den Menschen und ein möglicher Weg für die Zukunft

- **Amerikanische Wissenschaftler vom Physicians Committee for Responsible Medicine, Washington, DC, gehen in einer in der Fachzeitschrift ATLA erschienenen Studie der Frage nach, inwieweit Diabetes Typ 2 im „Tiermodell“ erforscht werden kann und welche human-basierten Forschungsmethoden es gibt.**
- Weltweit litten 2014 geschätzt 422 Millionen Menschen an Diabetes (90-95 % Typ 2) gegenüber 108 Millionen 1980. Und die Zahl der Erkrankungen steigt weiter an. Deshalb ist es dringend notwendig, das Wissen über die Krankheitsentwicklung zu verbessern und effektive vorbeugende und therapeutische Maßnahmen für diese Erkrankung zu entwickeln, welche von sehr vielen Faktoren wie Genetik, Lebensstil und Umwelt beeinflusst wird.
- **Die Limitierung der „Tiermodelle“ bei Typ 2 Diabetes**
- Die Regulierung des Zuckerhaushaltes erfordert ein komplexes Zusammenspiel zwischen verschiedenen Zelltypen, Geweben und Organen (Gehirn, Leber, Nieren, Skelettmuskulatur, Bauchspeicheldrüse und Fettgewebe). Das ideale Krankheitsmodell sollte die menschlichen Ursachen, Krankheitsentstehung und -ausbruch, Komplikationen und Medikamentenwirkung beinhalten. Kein „Tiermodell“ kann diese Forderungen erfüllen. Denn Tiere unterscheiden sich in allen Bereichen der physiologischen Blutzuckerregulation signifikant vom Menschen, u. a. Zellaufbau der Bauchspeicheldrüse, Insulinsignal, neuronale Kontrolle des Glukosespiegels und Insulinregulation des Glukosetransports. Diese unveränderbaren speziesspezifischen Unterschiede werden weiter durch biologische Variationen (z. B. Alter, Geschlecht, Zuchtlinie) der benutzten Tiere und der Problematik, Diabetes Typ 2 bei diesen Tieren überhaupt auszulösen verkompliziert.

- Mit verschiedenen „Tiermodellen“ wurden die beiden Hauptmerkmale der Zuckerkrankheit, Insulinresistenz und Pankreasdysfunktion, ausgiebig untersucht. Trotz des Wissens, das auf die Weise erworben wurde, bleiben viele Details der Krankheitsentstehung beim Menschen im Dunkeln, therapeutische Möglichkeiten sind immer noch sehr begrenzt und eine Heilung hat die Forschung bislang nicht erzielen können.
- Am Menschen gewonnene Daten lassen Bedenken an der Übertragbarkeit der Tierversuchsergebnisse in die Klinik aufkommen. Daher ist es wichtig, die Diskrepanz zwischen Grundlagenforschung am Tier und den klinischen Fortschritten, die zur Vorbeugung und Behandlung von Diabetes Typ 2 dringend gebraucht werden, zu erkennen und anzugehen.
- **Human-basierendes Modell**
- Aktuelle Publikationen über Diabetes zeigen, dass human-basierende Modelle viel besser geeignet sind, die verschiedenen Aspekte der genetischen, biochemischen und physiologischen menschlichen Glukoseregulation zu untersuchen. So können In-vitro- („im Reagenzglas“) und In-vivo- („im Lebenden“) Modelle genutzt werden, um die Funktionsstörungen im Rahmen einer Diabetes-Typ 2-Erkrankung zu untersuchen.
- Grundlage dieser Methoden sind menschliche Zellen. Diese werden aus Stammzellen, Gewebe-/Organproben gewonnen oder entstammen menschlichen Zelllinien. Allerdings sind aktuell nur wenig menschliche Zelllinien erhältlich. Dies muss geändert werden, so dass eine große Auswahl an menschlichen Zelllinien verschiedener Gewebe zu Verfügung steht.
- Die gewonnenen Zellen können unter In.Vitro-Bedingungen untersucht oder mit ihnen kann der menschliche Glukosestoffwechsel simuliert werden. Dafür gibt es sowohl 2D-Modelle als auch 3D-Modelle, welche die Zellarchitektur der Organe nachbilden.
- Da die genannten Modelle einen tiefgreifenden Einblick in die Krankheitsprozesse auf Zellebene ermöglichen, eignen sie sich für die Grundlagenforschung als auch für vorklinische Studien und Giftigkeitsprüfungen.

- Nichtinvasive (ohne Verletzung des Gewebes) und einige minimal-invasive Untersuchungen direkt am Menschen ermöglichen einen Einblick in die humane Glukoseregulation. Diese werden im klinischen Alltag benutzt und sind auch für die Grundlagenforschung bzw. präklinischen Untersuchungen geeignet.
- Epidemiologische Studien, d.h. Bevölkerungsstudien, geben Einblick in Risikofaktoren, welche durch den Lebensstil und andere Faktoren (z. B. Genetik, Darmflora) bedingt sind.
- All diese Untersuchungen sollten beim Menschen erfolgen, da es zwischen Mensch und Tier große speziesspezifische Unterschiede (auch zu unseren nächsten Verwandten, den Schimpansen) gibt.
- **In-silico-Modelle**
- Computer-basierte Modelle, die mit bereits leicht zugänglichen Datenbanken arbeiten, ermöglichen die Abbildung jeder Ebene der Erkrankung. So lassen sich die verschiedenen Entstehungen, Verlaufsformen und Risikofaktoren des Diabetes Typ 2 untersuchen. Beispielsweise gibt es bereits Untersuchungen bezüglich der Insulin-Resistenz unter verschiedenen Ernährungsbedingungen.
- **Fazit**
- Trotz jahrzehntelanger Forschung, vor allem an Tieren, ist das Wissen über die Mechanismen des Diabetes mellitus unvollständig. Die großen Datenmengen der Tierversuche lassen sich nicht auf den Menschen übertragen. Deshalb führen die präklinischen Erfolge, die in der Diabetesforschung bei Tieren erzielt wurden, nicht automatisch zu präventivem oder therapeutischem Erfolg.
- Ein Wechsel zu humanbasierender Forschung sollte das Ziel der weiteren Forschung sein, da sich nur dadurch genaue Informationen und Therapiemöglichkeiten über diese für den Menschen so wichtige Krankheit gefunden werden können.
- **Originalartikel**
- Zeeshan Ali, P. Charukeshi Chandrasekera, John J. Pippin: Animal Research for Type 2 Diabetes Mellitus, Its Limited Translation for Clinical Benefit, and the Way Forward. ATLA 2018; 46: 13-22
-

# Tiefe Hirnstimulation (Hirnschrittmacher) - Keine Errungenschaft aus Tierversuchen

- Eine 2011 in der Fachzeitschrift *Frontiers in Integrative Neuroscience* veröffentlichte Übersichtsarbeit aus dem Forschungsinstitut für biomedizinische Geschichte, Milan (Italien), beleuchtet die Entstehungsgeschichte der Tiefen Hirnstimulation. Zahlreiche Tierversuche, aber auch am Menschen gewonnene Erkenntnisse werden angeführt, die bis zum therapeutischen Einsatz der auch als „Hirnschrittmacher“ bekannten Tiefen Hirnstimulation dokumentiert sind.

Der Artikel gibt einen historischen Abriss über durchgeführte Tierversuche wie auch über Erkenntnisse, die am Menschen gewonnen wurden, datierend aus dem 19. Jahrhundert bis in die jüngere Zeit. Deutlich wird, dass zwar standardmäßig Tierversuche unter anderem an Katzen, Hunden, Affen (darunter auch Schimpansen) und Bullen durchgeführt worden sind. Ebenso wird berichtet, dass im frühen 19. Jahrhundert elektrische Stimulation des cerebralen Kortex an gerade enthaupteten Gefangenen vorgenommen wurde.

Jedoch hatte 1874 der Wissenschaftler Bartholow erstmals seine Erkenntnisse der elektrischen Hirnstimulation am wachen Menschen berichtet. 1882 führte der Neuropsychiater Siamanna mehrere Versuche zur elektrischen Stimulation an Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma durch. 1883 führte dann der Chirurg Alberti ein acht Monate dauerndes Experiment an einer Frau durch, bei der ein Tumor, der sich durch die Schädeldecke fraß, einfachen Zugang zur harten Hirnhaut ermöglichte.

Die erste moderne therapeutische Anwendung der Hirnstimulation bei schwerer Psychose wird in dem Artikel im Jahr 1938 beschrieben. Elektrischer Strom über die Schädeldecke verursachte einen epileptischen Anfall, der die neuronalen Verknüpfungen so umgestaltete, dass es zu einer Verbesserung der klinischen Situation der Patienten kam.

Als Pioniere der Tiefen Hirnstimulation werden in dem Artikel unter anderem die Wissenschaftler Delgado (1952), Bekhtereva (1963), Sem-Jacobsen (1965) und Cooper (1978) genannt.

Delgado beschrieb 1952 als erster die Technik der Implantation von Hirnelektroden im Menschen und die Bedeutung für die Diagnostik sowie die Therapie von Patienten mit psychischen Erkrankungen. In den folgenden zwei Jahrzehnten implantierte Delgado sogenannte Stimocoivers, Elektroden, die als Empfangs- und Sendegerät fungierten, in verschiedene Tierarten, aber auch in Menschen und zeigte, dass er per Knopfdruck den Geist kontrollieren kann.

Allerdings werden Delgados Tierversuche in dem Artikel als „theatralisch“ beschrieben. So soll 1963 die Stimulation nicht wie gewünscht das aggressive Verhalten eines Bullen unter Kontrolle gebracht haben, sondern vielmehr dazu geführt haben, dass das Tier eine Linksbewegung vollzog.

Zur gleichen Zeit implantierte Delgado Elektroden in 25 Patienten, die an Schizophrenie oder Epilepsie litten, 1969 beschrieb er die enormen Möglichkeiten aber auch der Risiken der Hirnstimulation.

Die chronische Tiefenstimulation wurde erstmals von der Neurowissenschaftlerin Bekhtereva als Therapie bei Bewegungsstörungen angewandt und 1963 veröffentlichte sie ihre Arbeit über die Nutzung multipler Elektroden bei hyperkinetischer Störung (Störung des Sozialverhaltens), die in Hirnareale des Subkortex implantiert wurden. Für die von ihr als therapeutische Elektrostimulation benannte Methode nutzte sie Hochfrequenzpulse und erzielte ausgezeichnete Ergebnisse. Da die Veröffentlichung in Russisch verfasst war, wurde sie kaum bekannt.



- Der Neurophysiologe Sem-Jacobsen nutzte anfänglich implantierte Tiefenelektroden zur Aufzeichnung der Hirnaktivität und zur Stimulation bei Patienten mit Epilepsie oder psychiatrischen Erkrankungen. Er implantierte erfolgreich multiple Elektroden in den Thalamus und konnte so das beste Hirnareal für chirurgische gesetzte Gewebeschädigungen finden, eine damals übliche Behandlungsmethode. Die Elektroden verblieben oft monatelang im Patienten, ohne jegliche Nebenwirkungen. In den frühen 1970ern folgten Berichte über chronische Hirnstimulation mit in den Thalamus implantierten Elektroden zur Behandlung von chronischem Schmerz und bei Wachkomapatienten.

1977 berichtete der Neurochirurg Cooper seine ausgezeichneten Erfolge bei der Implantation von Elektroden über das Kleinhirn in den tiefen Thalamuskern bei Lähmung, Spastik und Epilepsie. Seine Erfahrungen basieren auf der chronischen Kleinhirnstimulation bei über 200 Patienten.

In der nachfolgenden Zeit wurde die Tiefe Hirnstimulation weiter optimiert, unter anderem konnte auf die Gewebeschädigung verzichtet werden, und die therapeutische Anwendung wurde immer mehr ausgeweitet wie beispielsweise auf Bewegungsverlangsamung, Schwindel oder Unbeweglichkeit. Neben der Nutzung zur Therapie bei Bewegungsstörungen gewann die Tiefe Hirnstimulation an Bedeutung zur Behandlung von chronischem Schmerz und wurde 1989 von der amerikanischen Lebens- und Arzneimittelbehörde (FDA) anerkannt.

Das „MPTP-Primatenmodell“ wird von Tierversuchsbefürwortern häufig als ausschlaggebend für die medizinische Errungenschaft der Tiefen Hirnstimulation angeführt. Tatsächlich jedoch wurde das „MPTP-Modell am Affen“ zur Simulation von Parkinson 1983 erstmals beschrieben und es basierte auf dem Zufallsfund bei Drogenabhängigen, dass das Rauschgift MPTP Symptome ähnlich wie bei Parkinson verursacht. Die Entwicklung der Tiefen Hirnstimulation und die klinischen Erfolge am Patienten in verschiedenen therapeutischen Bereichen gingen dem „Affenmodell“ demnach lange voraus.

**Originalartikel:** Sirioni, Vittorio A.: Origin and evolution of deep brain stimulation. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 2011: 5(42); 1-5

## Ethische Aspekte der Nutzung von Tieren in der Forschung

- **Ein Bericht der Arbeitsgruppe des Oxford Zentrums für Tierethik  
Herausgegeben von Andrew & Clair Linzley  
Im Auftrag von BUAV und Cruelty Free International, 2015**

Deutsche Zusammenfassung durch Ärzte gegen Tierversuche e.V.

Im vorliegenden Bericht wird der zentralen ethischen Frage, ob Tierversuche moralisch gerechtfertigt sind, nachgegangen. Im Gegensatz zu anderen Berichten steht hier die ethische Dimension im Vordergrund, die interdisziplinär aus Sicht der Philosophie, Naturwissenschaft, Geschichte, Theologie, Rechtswissenschaft, den kritischen Animal-Studies und der Soziologie beleuchtet wird.

Der bewusste und routinemäßige Missbrauch (Zufügen von Schäden, Schmerzen und Leiden, Handel und Tod) von unschuldigen, leidensfähigen Tieren sollte eigentlich undenkbar sein. Tierversuche sind aber genau das: die Normalisierung des Undenkbaren.

### **Originaltitel**

Normalising the Unthinkable: The ethics of using animals in research. A report by the working group of the Oxford Centre for Animal Ethics. Edited by Andrew & Clair Linzley. Commissioned by The [BUAV and Cruelty Free International](#). 2015

# Leiden zu niedrig eingeschätzt

- Es wurden 51 in Bayern genehmigte Tierversuchsanträge zwischen 1991 und 1993 analysiert, unter anderem hinsichtlich der Frage, inwieweit die Belastung für die Tiere im Versuch wirklich den Angaben im Versuchsantrag entsprach. Als Maßstab wurde dabei der vom Schweizer Bundesamt für Veterinärwesen erarbeitete Belastungskatalog herangezogen. Es zeigte sich, dass Zweidrittel der Antragsteller die Belastung der Tiere zu niedrig eingeschätzten, kein einziger zu hoch.

Außerdem wurde untersucht, ob die Projekte je zu wissenschaftlich weiterführenden Erkenntnissen beitrugen. Von den 51 genehmigten Tierversuchen waren 35 ausdrücklich vom Antragsteller NICHT als Grundlagenforschung deklariert. Trotzdem erreichten von diesen 35 nur 8 das angegebene Versuchsziel und 3 erreichten es teilweise.

Ein Erreichen des Versuchsziels sagt allerdings nichts darüber aus, ob tatsächlich ein Nutzen für die Medizin oder gar für Patienten daraus gezogen werden konnte.

Erstaunlich war weiter, dass das Versuchsziel umso häufiger erreicht wurde, je geringer die Belastung der Tiere im Versuch war und je evolutionär niedriger die gewählte Versuchstierart war. Insbesondere erreichte kein einziger der Versuche mit schwerster Belastung für das Tier das Versuchsziel. Weiter ergab sich ein Zusammenhang zwischen der Qualität des Versuchsantrags und dem Erreichen des Versuchsziels.

Die Autoren kamen zum Schluss, dass Anträge mit Standardformulierungen nur mit der Häufigkeit von Zufallstreffern für den Menschen relevante Erkenntnisse lieferten. Sie fordern Versuchsvorhaben einer strikten Erfolgskontrolle zu unterwerfen.

- **Quelle:**
- **Titel:** Evaluation von genehmigten tierexperimentellen Versuchsvorhaben in Bezug auf das Forschungsziel, den wissenschaftlichen Nutzen und die medizinische Relevanz  
**Autoren:** Lindl T, Weichenmeier I, Labahn D, Gruber FP, Völkel M  
**Zeitschrift:** Altex 2001; 18 (3); 171-178

# Die Normalisierung des Udenkbaren

Ethische Aspekte der Nutzung von Tieren in der Forschung

**Ein Bericht der Arbeitsgruppe des Oxford Zentrums für Tierethik  
Herausgegeben von Andrew & Clair Linzley  
Im Auftrag von BUAV und Cruelty Free International, 2015**

Deutsche Zusammenfassung durch Ärzte gegen Tierversuche e.V.

Im vorliegenden Bericht wird der zentralen ethischen Frage, ob Tierversuche moralisch gerechtfertigt sind, nachgegangen. Im Gegensatz zu anderen Berichten steht hier die ethische Dimension im Vordergrund, die interdisziplinär aus Sicht der Philosophie, Naturwissenschaft, Geschichte, Theologie, Rechtswissenschaft, den kritischen Animal-Studies und der Soziologie beleuchtet wird.

Der bewusste und routinemäßige Missbrauch (Zufügen von Schäden, Schmerzen und Leiden, Handel und Tod) von unschuldigen, leidensfähigen Tieren sollte eigentlich undenkbar sein. Tierversuche sind aber genau das: die Normalisierung des Udenkbaren.

## **Originaltitel**

Normalising the Unthinkable: The ethics of using animals in research. A report by the working group of the Oxford Centre for Animal Ethics. Edited by Andrew & Clair Linzley. Commissioned by The [BUAV and Cruelty Free International](#). 2015

# Risiko Tierversuch: Gefälschte Studien in der Biomedizin gaukeln Nutzen vor

- **Die meisten Substanzen, die in Tests an Mäusen wirken, helfen Menschen nicht. Zu diesem Schluss kommt eine Studie, die Ende 2013 im Fachmagazin Science veröffentlicht wurde. Bei der Begutachtung einer Versuchsreihe an Mäusen zur Testung eines Medikamentes zur Behandlung von Schlaganfall offenbarte sich zudem, dass wichtige Ergebnisse unter den Tisch fallen.**

An 20 Mäusen wurde ein potentielles Schlaganfall-Medikament getestet. 10 Tiere erhielten die Substanz und 10 ein Placebo. Die Studie kam zum Ergebnis, dass die Substanz wirkt und ein Erfolg ist. Der Neurologe Prof. Ulrich Dirnagl, Leiter des Zentrums für experimentelle Schlaganfallforschung an der Berliner Charité, hatte diese Studie überprüft und festgestellt, dass von den 10 Mäusen, die die Substanz erhielten, im Abschlussbericht nur noch 7 erwähnt werden. Auf Nachfrage erfuhr er, dass die 3 Mäuse frühzeitig an Hirnschlag starben und in der Auswertung nicht weiter berücksichtigt wurden. Hätten sie darin Eingang gefunden, hätte sich gezeigt, dass die Substanz mehr Schaden anrichtet als nützt, so das Fazit der Begutachtung. Die Art der Tierversuchsforschung bezeichnet Dirnagl als steinzeitlich.

Zahlreiche Forscher beklagen den mangelnden Nutzen von Tierversuchen. Prof. Malcolm Macleod von der Universität Edinburgh sichtete im Jahr 2004 Tierversuchsstudien zur Hirnschlag-Forschung. 603 Substanzen waren an Mäusen getestet worden, wovon 374 als wirksam eingestuft wurden. 97 davon wurden am Menschen getestet, wo jedoch nur eine einzige Substanz wirkte. Und diese hatte man nur ausgewählt, weil sie zuvor beim Menschen bei Herzschlag geholfen hatte.

Ähnlich untauglich zeigten sich Tierversuche zur Testung eines Medikaments gegen Amyotrophe Lateralsklerose, eine Erkrankung des motorischen Nervensystems. Alle 70 Substanzen, die sich an Mäusen bewährt hatten, versagten beim Menschen. Dieses Ergebnis deckt sich mit längst bekanntem Wissen. So zeigte eine Studie der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) bereits 2004, dass 92% der potentiellen Medikamente, die sich im Tierversuch als wirksam und sicher erwiesen haben, nicht durch die klinische Prüfung kommen, weil sie gar nicht oder anders wirken oder aber schädlich für den Menschen sind.

**Quelle:** Jennifer Couzin-Frankel: When mice mislead. Science 2013: 342; 922-925

# Nur 50% Übereinstimmung klinischer Studien und entsprechenden Tierversuchen

Perel P. et al. : Comparison of treatment effects between animal experiments and clinical trials: systematic review  
BMJ 2007 Jan 27;334(7586):197. Epub 2006 Dec 15. Review

Diese Literaturübersicht aus dem Jahr 2007 untersuchte die Übereinstimmung der Ergebnisse klinischer Studien und der entsprechenden Tierversuche.

Hierzu identifizierten die Autoren 6 Interventionen mit gesichertem klinischem Effekt und verglichen diesen mit dem Effekt in Tierversuchen.

Ausdrücklich betont wird, dass die Auswahl dieser Interventionen erfolgte, bevor das Resultat der Tierversuche den Untersuchern bekannt war.

Die 6 untersuchten Gebiete waren Schädel-Hirntrauma, Antifibrinolytika bei Hämorrhagie, Thrombolyse bei akutem ischämischem Hirnschlag, Tirilazad bei akutem ischämischem Hirnschlag, pränatale Steroidgabe zur Verhütung des neonatalen Respiratory Distress Syndrome und Bisphosphonate zur Therapie der Osteoporose.

Die Studie fand bei 3 Interventionen ähnliche Ergebnisse, bei den 3 übrigen hingegen nicht.

Die Arbeit gelangte zum Schluss, dass

- die methodische Qualität der Tierversuchsstudien insgesamt schlecht war

# Tierversuche können nur zu 51% Teratogenität beim Menschen voraussagen.

- Bailey und Kollegen durchsuchten 1396 Studien über Tierversuche, die Teratogenität bei Menschen klären sollten. Nur gerade in 51% war die Voraussage möglich.
- Bailey J. & all: Teratogenicity in humans and animals. B: BUMB 2005: 44, 43-69

# Affenversuche ohne klinische Relevanz

- Untersuchung der Affenversuche in den letzten zehn Jahren in den drei Hirnforschungsinstituten der Bremer Universität ergaben. Kein einziger ergab einen klinischen Nutzen für den Menschen.

Rusche, B., Apel, W. (2001) Nerv getroffen. Ein Jahrzehnt Hirnforschung an der Universität Bremen - Forschungsaussagen: Ethische Bewertung. Realität, Deutscher Tierschutzbund e.V./ Bremer Tierschutzverein e.V., ISBN: 3-924237-12-3



# Schimpansenstudien ohne wichtige Resultate

- 2007 zeigte Knight, dass in 95 untersuchten Schimpansenstudien von 1995 bis 2004 49.5% nicht ein einziges Mal zitiert wurden, was ein Mass für die Bedeutung von Studien ist.

[http://andrewknight.info/publications/anim\\_expts\\_overall/sys\\_reviews/AK%20Sys%20rev%20ATLA%202007%2035\(6\)%20641-659.pdf](http://andrewknight.info/publications/anim_expts_overall/sys_reviews/AK%20Sys%20rev%20ATLA%202007%2035(6)%20641-659.pdf)

# Zweifel an der Zuverlässigkeit des Draize-Test bereits 1962

Russel konnte schon 1962 zeigen, dass die Ergebnisse des Draize-Test (Toxikologische Test am Kaninchenauge) völlig unzuverlässig sind.

Russel KL, Hoch SG: Product development and rabbit eye irritation.  
Proc. Sci. Sect. Toilet Goods Ass. 1962, 37: 27-32

# Unvertretbare Schwankungen beim Draize-Test

- In einer Ringstudie wurde gezeigt, dass der Draize-Test je nach Labor sehr starke Schwankungen macht, so dass die Resultate nicht brauchbar sind. Zwölf Substanzen wurden in verschiedenen Labors im Draize-Test auf ihre Haut- und Schleimhautverträglichkeit hin geprüft. Die Ergebnisse waren vollkommen unterschiedlich. Zum Teil variierend von «stark reizend» bis «nicht reizend».
- Weil CS, Scala RA: Study of intra- and interlaboratory variability in the results of rabbit eye and skin irritation tests. Toxicology and Applied Pharmacology 1971, 19: 276-360

# Verschiedene Karzinogenität bei Nagern und Menschen

- Salzburg entdeckte, dass von 19 bei Menschen karzinogener Stoffe nur 7 bei Nagern Krebs verursachte
- Salzburg D: The lifetime feeding study in mice and rats-an examination of its validity as a bioassay for human carcinogens. *Fundamental and Applied Toxicology* 1983, 3:63-67

# Schlaganfallmedikamente am Tiermodell wirken nicht beim Menschen

- Von 25 im Tiermodell wirksamen Schlaganfallmedikamenten, die die neurologischen Folgen reduzierten, wirkte beim Menschen kein einziges.
- Wiebers DO, Adams HP, Whisnant JP: Animal models of stroke: Are they relevant to human disease? *Stroke*, 1990, 21 (1): 1-3

# Nur bei drei von sechs klinischen Studien kamen die gleichen Ergebnisse wie in den vorherigen Tierversuchen heraus.

- Perel P. et al. : Comparison of treatment effects between animal experiments and clinical trials: systematic review  
BMJ 2007 Jan 27;334(7586):197. Epub 2006 Dec 15. Review

Diese Literaturübersicht aus dem Jahr 2007 untersuchte die Übereinstimmung der Ergebnisse klinischer Studien und der entsprechenden Tierversuche.

Hierzu identifizierten die Autoren 6 Interventionen mit gesichertem klinischem Effekt und verglichen diesen mit dem Effekt in Tierversuchen.

Ausdrücklich betont wird, dass die Auswahl dieser Interventionen erfolgte, bevor das Resultat der Tierversuche den Untersuchern bekannt war.

Die 6 untersuchten Gebiete waren Schädel-Hirntrauma, Antifibrinolytika bei Hämorrhagie, Thrombolyse bei akutem ischämischem Hirnschlag, Tirilazad bei akutem ischämischem Hirnschlag, pränatale Steroidgabe zur Verhütung des neonatalen Respiratory Distress Syndrome und Bisphosphonate zur Therapie der Osteoporose.

Die Studie fand bei 3 Interventionen ähnliche Ergebnisse, bei den 3 übrigen hingegen nicht.

Die Arbeit gelangte zum Schluss, dass

- die methodische Qualität der Tierversuchsstudien insgesamt schlecht war
- die fehlende Übereinstimmung der Tierversuche mit den klinischen Versuchen die Bedeutung der Tierversuche in Frage stellt

Tierversuche, die meist ohne Randomisierung und Doppelverblindung arbeiten, sind gerade wegen dieser fehlenden wissenschaftlichen Methodik weniger reproduzierbar.

In dieser Arbeit gingen die Forscher der Frage nach, ob Tierversuche den Anforderungen an eine wissenschaftlich saubere Methodik genügen.

Bei klinischen Studien ist es heute Standard, diese doppelblind und randomisiert durchzuführen.

Nicht hingegen bei Tierversuchen.

Fehlendes blinding und fehlende Randomisierung führen nachgewiesenermassen zu einer Ueberschätzung eines Effekts gegenüber klinischen Studien mit diesen Massnahmen.

Die Autoren untersuchten deshalb, ob diese zwei Studientechniken nicht doch auch einen Einfluss auf Tierversuche haben.

Sie fanden, dass in Studien ohne Randomisierung und Doppelverblindung die Reporduzierbarkeit schlechter ist.

Vik Bebarta "Emergency Medicine Animal Research: Does Use of Randomization and Blinding Affect the Results?" ACAD EMERG MED Juni 2003, Vol. 10, No. 6, S. 684

# Tierversuche zum Flüssigkeitsausgleich bei Blutungen sind methodisch ungenügend

- Ian Roberts: “Does animal experimentation inform human healthcare? Observations from a systematic review of international animal experiments on fluid resuscitation”  
*BMJ* 2002;324:474–6

Auch diese Arbeit befasste sich mit der methodischen Sauberkeit von Tierversuchen anhand eines Reviews der Literatur zum Thema ‚fluid resuscitation in uncontrolled haemorrhage‘.

Sie fanden wesentliche methodologische Mängel und forderten eine bessere Dokumentation, Randomisierung, statistische Methodologie und insbesondere ein vorgängiges systematisches Review der entsprechenden Literatur.



# Medikament gleichzeitig am Tier und am Mensch getestet

Diese Arbeit ging der Frage nach, warum sich Nimodipin in klinischen Studien als nicht wirksam erwiesen hatte, obwohl vorgängige Tierversuche vielversprechend gewesen waren.

Sie kam zum Schluss, dass die Tierversuche von schlechter methodischer Qualität waren und der effektiv geringe Nutzen von Nimodipin so klein war, dass klinische Studien in grossem Rahmen *gar nie hätten abgeschlossen werden dürfen*.

Überraschenderweise fanden sie auch, dass klinische Versuche teils gleichzeitig mit den Tierversuchen liefen statt danach, wie man es erwarten würde, wenn die vorgängigen Tierversuche wichtig wären für die klinische Anwendung.

Hieraus kann man nur schliessen, dass die Forscher selbst nicht an die Relevanz der Tierversuche glaubten und deshalb beschlossen, Nimodipin so oder so am Menschen zu erproben.

Weiter heisst dies aber auch, dass die Tierversuche keinerlei Konsequenzen hatten und somit nicht gerechtfertigt waren.

- Horn J.: Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review  
Stroke 2001;32:2433-8.

# Affenversuche kaum medizinischen Nutzen

- Der britische Forschungsrat für Biologie und Biotechnologie (BBSRC), der Rat für medizinische Forschung (MRC) und die Stiftung «Wellcome Trust» veröffentlichten 2011 eine systematische Übersichtsarbeit über die Ergebnisse der Affenversuche, die sie innerhalb der vergangenen 10 Jahre finanziert hatten. Sie kamen zu folgendem Schluss: «In den meisten Fällen (Affenversuche für die Neurowissenschaften) gab es wenig direkte Nachweise eines medizinischen Nutzens in der Form von Änderungen in der klinischen Praxis oder neuer Medikamente
- Bateson, P., et. al. (2011) Review of research using non-human primates, Report of a panel chaired by Professor Sir Patrick Bateson FRS [Online] BBSRC. Verfügbar unter <http://www.bbsrc.ac.uk/documents/review-research-using-nhps-pdf/s13> Zugriff: 07/2017

# Affenversuche für Parkinsonforschung ungeeignet.

- Mittels ausführlicher Literaturrecherche, belegten Ruhdel und Sauer, dass wir den Grossteil unseres heutigen Verständnisses über Alzheimer und Parkinson der Forschung am Menschen zu verdanken haben. Es wurde aufgezeigt, dass – trotz unserer tierversuchsorientierten Forschung – Affenversuche zu lediglich 3-4% unseres Wissens über Parkinson beigetragen haben. Wieviel von diesen 3-4% auch durch Forschung am Menschen hätte gewonnen werden können, wurde dabei nicht untersucht.
- Ruhdel, I. W., Sauer, U. G. (1998) *Primatenbericht - Bericht über die Verwendung von Primaten zu wissenschaftlichen Versuchszwecken in der Europäischen Union und über deren Herkunft und Haltung*, Deutscher Tierschutzbund e.V., Akademie für Tierschutz

# Affen- und Menschenhirn zu verschieden, um Erkenntnisse zu übertragen.

- Aysha Akhtar, M.D., M.P.H., Neurologin aus Washington, hat zahlreiche neuroanatomische und neurophysiologische Unterschiede zwischen Menschenhirn und Affenhirn zusammengetragen, welche eine Übertragbarkeit der gewonnenen Beobachtungen und Erkenntnisse unmöglich machen.
- Akhtar,A. (2006) 'Neurological Experiments:Monkey See...But Not Like Humans'.