

Folgende Lernziele gilt es zu erreichen:

- Definition der sogenannten „Humanen Endpunkte“ kennen
- Humane Endpunkte in den Kontext Tier-basierten Arbeitens einordnen können
- rechtliche Begriffe des Grundsatzes des Tierschutzgesetzes (§ 1) vor dem Hintergrund des Tier-basierten Arbeitens verstehen
- sich mit Aspekten der Belastungseinschätzung vertraut machen
- reflektieren, welche möglichen negativen Einflüsse Belastungszustände auf den Ausgang von Tier-basierten Untersuchungen haben können
- Strategien kennen, mit denen Belastungen bestmöglich abgeschätzt und dokumentiert werden können
- wissen, was sogenannte Abbruchkriterien sind



JLU

NEUE WEGE. SEIT 1607.

JUSTUS-LIEBIG-
UNIVERSITÄT
GIESSEN



FACHBEREICH 10 II VETERINÄRMEDIZIN

HUMANE ENDPUNKTE

Von der Notwendigkeit der objektiven
Belastungseinschätzungen im Tier-basierten Arbeiten

Stephanie Krämer



1. Entwicklung und Definition der HUMANE ENDPOINTS
2. Rechtliche Hintergründe
3. Praktische Beispiele zur Anwendung der Humane Endpoints
4. Humane Endpoints und Euthanasie
5. Aspekte der Belastungseinschätzung im Tierversuch
6. Anleitung zum definieren von Humane Endpoints
7. Abschlussbetrachtung



HUMANE ENDPOINTS – DER GRUNDSATZ

Zu den fundamentalen Prinzipien in der Tier-basierten Forschung gehört, dass kein Versuchstier unnötige Schmerzen, Leiden oder Schäden ertragen muss. Auch wenn die *Refinement-Forschung* in den vergangenen Jahren



HUMANE ENDPOINTS – DIE FAKTEN

Fakt ist, dass es noch immer Versuchsvorhaben gibt, bei denen die erwarteten Belastungsgrenzen das vorhergesagte Ausmaß überschreiten. Vor diesem Hintergrund kommen humanen Interventionen, die zu einer Belastungsreduzierung führen oder in Abhängigkeit des Stressors in der Konsequenz die schmerzfreie Euthanasie zur Folge haben, eine außerordentliche Bedeutung zu.



HUMANE ENDPOINTS – DIE ERWÄGUNGSGRÜNDE

1. Ethische Erwägungen

Dürfen wir Tiere zur Erlangung wissenschaftlicher Erkenntnisse nutzen?



2. Wissenschaftliche Erwägungen


Belastungsassoziierte Ereignisse interferieren nicht mit Modellassoziierten Ereignissen

3. Gesetzliche Erwägungen

Nationale und internationale Rechtsvorgaben

HUMANE ENDPOINTS – wie alles begann

Wirksamkeitstest zur Untersuchung der üblichen humanen und veterinärmedizinischen Tollwutimpfstoffe wurden bis Anfang 2000 nach folgendem Prinzip durchgeführt:

- Immunisierung der Versuchsmäuse (unterschiedliche Impfdosen) 
- gefolgt von einer intrazerebralen Injektion mit lebenden Tollwut-Viren

Ergebnis:

Tiere mit unzureichender Immunität (=ungenügende Dosis) versterben. Der Tod als Endpunkt war hier ein zu erzielender Endpunkt.

HUMANE ENDPOINTS – in der Tollwutimpfstofftestung

Folgende Kriterien sind sichere Marker, die eine manifeste, irreversible Infektion abbilden:

- *Auftreten von Paresen*
- *Auftreten von Paralyse*
- *Auftreten von Konvuls*



Die genannten klinischen Symptome treten zwei bis drei Tage vor dem eigentlichen Tod auf und repräsentieren sichere Abbruchkriterien und leiten die schmerzfreie Euthanasie ein.

Diese Kriterien wurden durch die zuständigen Autoritäten anerkannt. (USDA; Stokes, 2004, 2012)

DEFINITION

„Das erste Anzeichen in einem Tierversuch von potenziellen Schmerzen bzw. einer Belastung, das - innerhalb des Rahmens der zu erreichenden wissenschaftlichen Endpunkte - für das Treffen von Maßnahmen wie das humane Töten des Tieres oder den Abbruch oder die Reduzierung der schmerzhaften bzw. Stress erzeugenden Prozeduren verwendet werden kann.“



(Hendriksen und Morton, 1999)

Tierschutzgesetz

Erster Abschnitt **Grundsatz**

§ 1

Zweck dieses Gesetzes ist es, aus der Verantwortung des Menschen für das Tier als Mitgeschöpf dessen Leben und Wohlbefinden zu schützen. Niemand darf einem Tier ohne vernünftigen Grund **Schmerzen, Leiden** oder **Schäden** zufügen.

International Association for the study of pain (1979):

Schmerz ist eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung verbunden mit tatsächlicher oder potentieller Schädigung eines Gewebes, oder Schmerz wird als solche empfunden.



„Schmerz ist immer subjektiv!“



Gärtner (2002):

Leiden ist eine Befindlichkeit, die auf Nichterfüllung der Grundbedürfnisse eines Individuums beruht.

„spezieller Gemütszustand“: meist die Konsequenz aus Schmerz und Distress, evtl. geprägt von der Dauer und Intensität.



Der **Schaden**, den ein Individuum erleiden kann, steht in unterschiedlichen zeitlichen Zusammenhang zu Schmerzen und Leiden. Der Sachverhalt scheint gegeben, wenn sich der Zustand des Tieres zum schlechteren verändert.

Schaden kann als
Ursache,
Begleiterscheinung
oder **Folge**
von *Schmerzen* und *Leiden* auftreten.



Stehen Humane Endpunkte immer für den Tod bzw. die Euthanasie eines Tieres?

„Das erste Anzeichen in einem Tierversuch von potenziellen Schmerzen bzw. einer Belastung, das - innerhalb des Rahmens der zu erreichenden wissenschaftlichen Endpunkte - für das Treffen von Maßnahmen wie das humane Töten des Tieres oder den Abbruch oder die Reduzierung der schmerzhaften bzw. Stress erzeugenden Prozeduren verwendet werden kann.“

Potentielle Schmerzen

Mit dem Begriff “potentielle Schmerzen“ ist gemeint, dass auch nicht-klinische Endpunkte als eine Indikation für Schmerzen / Belastung/ Unbehagen im Krankheitsverlauf verwendet werden können.

(Hendriksen)

Beispiele:

- *präklinische Parameter* (veränderliche Hormonspiegel)
- *biochemische Parameter* (genetische Hoch- bzw. Herabregulierung)
- *(patho)-physiologische Parameter* (Induktion von Antikörpern)

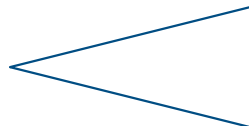
Wissenschaftliche Endpunkte

Es findet immer eine Abwägung zwischen der Anwendung eines oder mehrerer humaner Endpunkte und der Anwendung wissenschaftlicher Endpunkte statt.

(Wallace, Hendriksen)



**WISSENSCHAFTLICHER
ENDPUNKT**

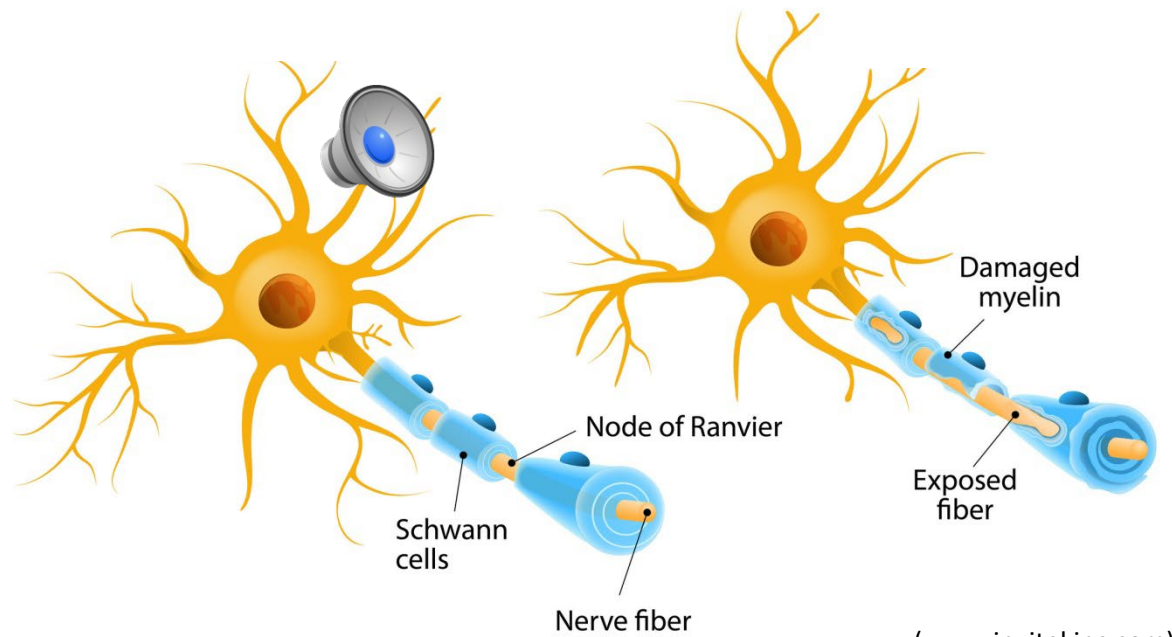


HUMANE ENDPUNKTE

WISSENSCHAFTLICHE ERKENNTNISSE

Beispiel: EAE Modell der Ratte

„Reducing suffering in experimental autoimmune encephalomyelitis“
(Wolfensohn et al., 2013)



(www.invitekinc.com)



Status Scale in MS Patients vs. Rodent Clinical Score

Rodents experiment tail weakness (score=1), hind limb, with gait impairment, paresis and slow righting reflex (score=2), complete paralysis of hind limbs (score=3) and involvement of fore limbs with paraparesis (score=4) and eventually death (score= 5)

(aus Silva&Ferrari, 2016)



Table 1. Clinical score

Score	Clinical signs
0	no clinical signs
1	tail weakness
2	monoparesis or monoplegia
2.5	mild paraparesis
3	paraparesis or paraplegia
3.5	paraplegia with spasticity
4	hemiplegia, quadriparesis
5	quadriplegia, moribund state

Versuchskategorien, die häufig mit schweren Schmerzen, Leiden oder Schäden assoziiert sind

Toxizitätsstudien

Krebsforschung



Studien zur Wirksamkeit von Impfstoffen

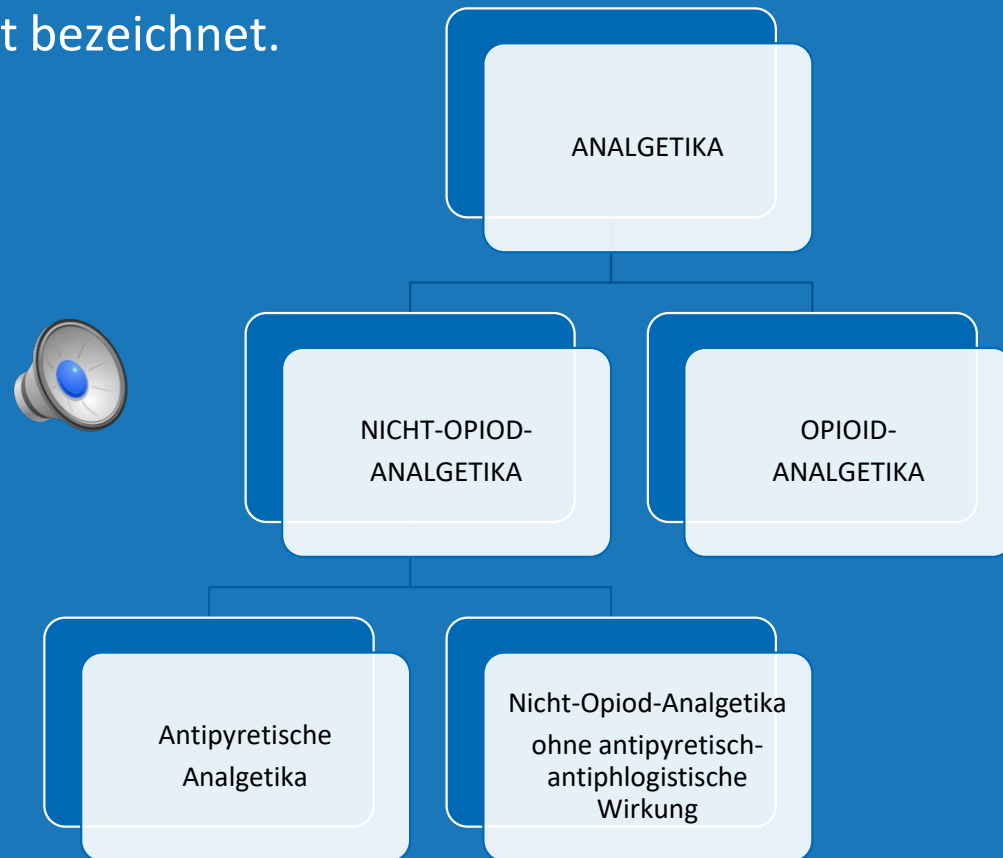
Studien zu Infektionskrankheiten

Studien zu Autoimmunerkrankungen

Treffen von Maßnahmen

Die Linderung von Schmerzen bzw. des Unbehagens oder der Abbruch der schmerzhaften/mit Stress verbundenen Verfahren wird auch als ein humaner Endpunkt bezeichnet.

(CCAC, Hendriksen)




Die fünf Kategorien humaner Endpunkte (Morton, 2000)

1. Das Tier liefert keine weiteren auswertbaren wissenschaftlichen Ergebnisse (z.B. zunehmende Dehydrierung in einem Colitis-Modell)
2. Das Tier zeigt Stress, es treten physiologische Konsequenzen ein (z.B. Aktivierung der Stressachsen in einem kardiovaskulären Modell)
3. Die Belastungen überschreiten das vorhergesagte Ausmaß; gestörte Kosten-Nutzen-Analyse (Erkenntnisgewinn geringer in Relation zum Ausmaß der Belastung)
4. Prozeduren mit „schweren Belastungen“ erscheinen ethisch falsch zu sein
5. Vorhandensein von „Surrogat-Endpunkten“, also dem Auftreten klarer wissenschaftlicher Endpunkte, die weit vor dem Einsetzen von Belastungen liegen

Stehen Humane Endpunkte immer für den Tod bzw. die Euthanasie eines Tieres?

ANTWORT:

1. bedeutet nicht notwendigerweise das humane Töten eines Tieres, sondern kann auch zu Maßnahmen führen, um das mit Stress verbundene bzw. schmerzhaftes Versuchsverfahren (z. B. die Durchführung eines Eingriffs) zu mildern oder schmerzstillende Mittel zu verabreichen 
2. basiert nicht notwendigerweise auf klinischen Symptomen, sondern kann seine Grundlage auch im präklinischen Symptomen oder physiologischen oder molekularen Biomarkern haben, die zukünftige Schmerzen / Belastungen im Krankheitsverlauf erwarten lassen

3. muss gewichtet werden, um den wissenschaftlichen Endpunkten zu entsprechen. Schmerzen und Unbehagen können einem bestimmten experimentellen Modell (z. B. CIA Arthritis) auch inhärent sein. *In diesem Fall darf sich der humane Endpunkt zeitlich jedoch nie nach dem wissenschaftlichen Endpunkt befinden*
4. darf sich nie unter der Ebene der moralischen Rechtfertigung befinden




RSPCA – focus on severe suffering

Prozeduren, die mit schweren Schmerzen, Leiden oder Schäden für Versuchstiere verbunden sind, sollten grundsätzlich im Sinne des 3R-Prinzips durch Alternativen ersetzt oder vermieden werden.

BELASTUNGSGRAD

Nach der dreistufigen Belastungsskala des Unionsrechts, werden Tierversuche, die mit Schmerzen, Leiden oder Ängsten verbunden sind, in die drei Schweregrade „gering“, „mittel“ und „schwer“ eingeteilt werden.

Nach Art. 15 Abs. 2 der EU-Tierversuchsrichtlinie (RL) „gewährleisten die Mitgliedstaaten, dass ein Verfahren nicht durchgeführt wird, wenn es starke Schmerzen, schwere Leiden oder schwere Ängste verursacht, die voraussichtlich lang anhalten und nicht gelindert werden können“ 

Hier stellt also der Unionsgesetzgeber eine absolute, grundsätzlich nicht zu überschreitende Grenze auf, bis zu der Tieren in Tierversuchen maximal Schmerzen, Leiden und Ängste zugefügt werden dürfen: Erreichen diese Schmerzen nach ihrem Ausmaß und ihrer Intensität den Grad „stark“ bzw. die Leiden oder Ängste den Grad „schwer“, so dürfen sie nicht auch noch länger andauern.
(Maisack)

BELASTUNGSGRAD

§ 26 Abs. 1 und Abs. 2 S. 1 TierSchVersV regelt: „Tierversuche ..., die bei den verwendeten Tieren zu voraussichtlich länger anhaltenden oder sich wiederholenden erheblichen Schmerzen oder Leiden führen, dürfen nur durchgeführt werden, wenn die angestrebten Ergebnisse vermuten lassen, dass sie für wesentliche Bedürfnisse von Mensch oder Tier einschließlich der Lösung wissenschaftlicher Probleme von hervorragender Bedeutung sein werden. Tierversuche nach Absatz 1 dürfen nicht durchgeführt werden, wenn die erheblichen Schmerzen oder Leiden dauerhaft anhalten und nicht gelindert werden können.“

In der EU-Richtlinie finden sich keine Anhaltspunkte dafür, dass mit lang anhaltenden starken Schmerzen und schweren Leiden/Ängsten nur ein dauerhafter Zustand gemeint sein könnte.

Die Problematik der unbestimmten Rechtsbegriffe

„*unerheblich*“ - entsprechen nur solchen Belastungen, die eine Bagatellgrenze nicht überschreiten

„*erheblich*“ - alles, was jenseits dieser Grenze liegt, insbesondere also Schmerzen und Leiden, die „*groß*“ und „*beträchtlich*“ oder „*gewichtig*“ sind.



Nach der Vorstellung der Bundesregierung sollen also Tierversuche, die mit starken Schmerzen oder schweren Leiden/ Ängsten verbunden sind, nicht schon dann verboten sein, wenn die Schmerzen, Leiden oder Ängste voraussichtlich lang anhalten, sondern erst dann, wenn sie dauerhafter Natur sind.

„*dauerhaft anhalten*“ - umschreibt einen Zeitraum, der wesentlich länger währt als die von der EU-Richtlinie vorgegebene Grenze „*lang anhalten*“ oder „*länger andauern*“.
(Maisack)

ZEITEMPFINDEN VON TIEREN

Je stärker die Schmerzen und Leiden sind, die einem Tier zugefügt werden, eine desto kürzere Zeitspanne genügt, um sie als lang oder länger anhaltend zu qualifizieren.



Dabei ist nicht auf das Zeitempfinden des Menschen abzustellen, sondern auf das - meist wesentlich geringere - Vermögen des Tieres, physischem oder psychischem Druck standhalten zu können.





Können Tiere zeitlich denken?

„Episodic-Like memory in Rats: Is it based on when or how long ago“
(William Roberts, Science 2008)

Ratten verfügen über ein episodisches Gedächtnis, es ist ihnen nur indirekt möglich auf die zeitliche Länge von Ereignissen zu schließen.



Definition:

Die Organisation des episodischen Gedächtnisses ist komplex und lässt sich in verschiedene Komponenten untergliedern: distinkte, thematisch organisierte Wissensstrukturen, ein Speicher für das phänomenale Erleben von Moment zu Moment und ein generelles Abrufsystem.

(Lexikon der Neurowissenschaften)

Der Maus geht es „länger andauernd“ sehr schlecht!?



Moribund bedeutet „todgeweiht“ bzw. „sterbend“.

Als **Agonie** werden die unmittelbar vor dem Sterben auftretenden Verhaltensformen und Lebensäußerungen des Sterbenden bezeichnet. Sie sind Ausdruck einer zunehmenden Einschränkung der Lebensfunktionen ohne Aussicht auf spontane Rückbildung.

(DocCheck-Flexikon)

Der Tod ist (in den meisten Fällen) kein geeigneter Endpunkt

Der Tod eines Versuchstieres korreliert nur sehr selten mit den in Experimenten adressierten Variablen. Vielmehr wird der Tod durch indirekte Effekte eingeleitet:

Futtermangel:

- ungenügende Futteraufnahme korreliert bei Labornagern mit einem Abfallen der Körperkerntemperatur



Wassermangel:

- das Tier ist zu schwach, um Futter und Wasser zu sich zu nehmen
- in der Folge kommen Symptome zum tragen, die durch einen gestörten Flüssigkeitshaushalt hervorgerufen werden
- dies führt wiederum zu einer veränderten Haemokonzentration und gesteigerten Blutviskosität
- In der Konsequenz kommt es zu einer kardiovaskulären Überlastung und Tod durch Herzversagen

Das Schmerzempfinden „sinnesphysiologisch“ niedriger entwickelter Tiere

Priorisierung des „Hungergefühls“ und darüber Einstellung der Futtermittelaufnahme

Mögliche Erklärung:
 Neuronale Steuerungsprozesse regulieren adaptives Verhalten

Es liegt in der Biologie der Tiere, um möglichst lange Fluchtbereit zu sein.

(Alhadeff, Cell, 2018)

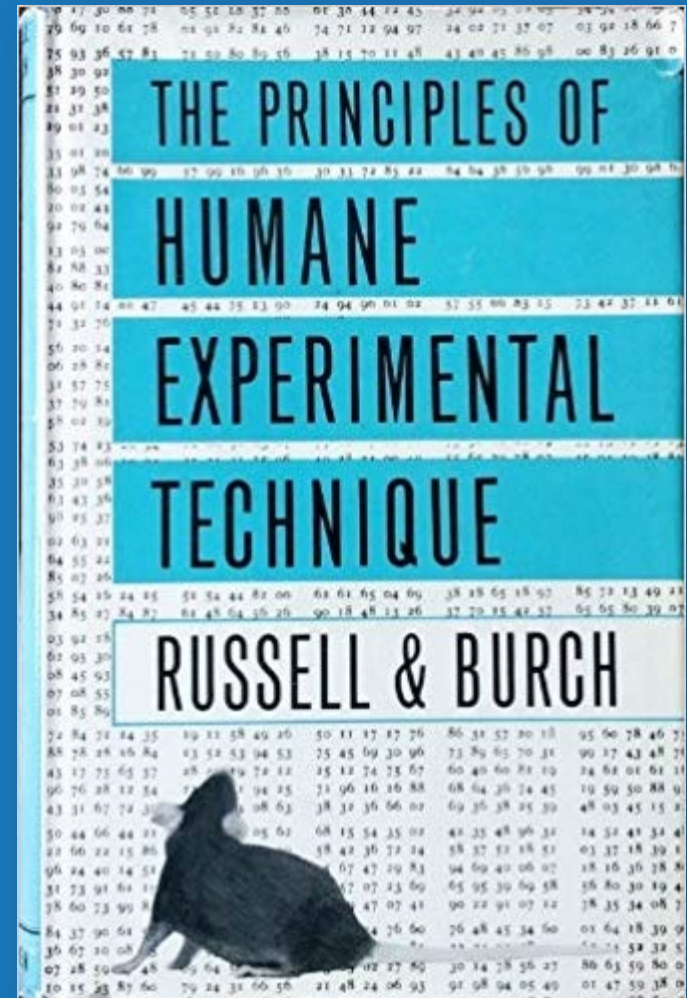
Das zentrale Konzept der *Principles of humane experimental techniques*

Inhumanität und *Humanität*.

Das ultimative Ziel im Sinne von Russell & Burch, ein Höchstmaß an *Humanität* durch Umsetzen der 3Rs zu erreichen.

⋮

Dabei liegt der Schwerpunkt auf der Eliminierung aller möglichen *inhumanen* Aspekte, um darüber *Humanität* zu erreichen.



Das Ziel der Wissenschaft von den humanen experimentellen Techniken

➤ grundsätzlich sollte es möglich sein, das prospektive Ausmaß von Belastungen mit genügender Präzision zu bestimmen

➤ hierzu verwendet man eine Skala, die an einem Enden das vorhersagbare Höchstmaß an Belastungen aufweist und an deren anderem Ende keine Belastungen mehr vorliegen

➤ Ziel ist es, auf dieser Skala die Belastungen derart zu verschieben (minimieren), dass das Tier idealer Weise keinerlei Belastungen = Inhumanität mehr erfahren muss



Inhumanität ist gleichzusetzen mit dem Begriff Belastung

Russell & Burch charakterisierten den Begriff *Inhumanität* mittels der Beschreibung einer Vielzahl unangenehmer mentaler Zustände, die ein Versuchstier in einem Tierversuch erfahren kann.



DAS 3R-KONZEPT - heute

Die Durchführung von Tierversuchen in der heutigen Zeit ist nicht mehr ohne eine ethische Abwägung möglich.

Diese Abwägung basiert auf dem Prinzip der Kosten-Nutzen-Analyse.

Der Erkenntnisgewinn auf der einen Seite muss die potentiellen Schmerzen, Leiden oder Schäden der Tiere auf der anderen Seite deutlich überwiegen.



Dieser Diskurs hilft im Entscheidungsprozess der gesetzlich geforderten Darlegung der Unerlässlichkeit des Tierversuches.

Das 3R-Konzept repräsentiert dabei einen robusten Rahmen, über dessen Anwendung es möglich wird, die Belastungen für Tiere in noch notwendigen Tierversuchen zu reduzieren und gleichzeitig zu einer Steigerung der Qualität der wissenschaftlichen Fragestellungen beizutragen.

BELASTUNGSKRITERIEN

Metrische Belastungskriterien:

- Körpergewicht
- Körpertemperatur
- Herzfrequenz
- Atemfrequenz
- Tumorgröße

Parametrische Belastungskriterien:

- äußeres Erscheinungsbild (Fell, Augen-/ Nasenausfluss)
- Haltung
- Verhalten
- Fortbewegung
- klinische Symptome



Dokumentation:

Mittels Überwachungsprotokollen, Handlungsanweisungen und/ oder Score Sheets.

Humane Endpunkte - Prozessentwicklung

Sehr häufig werden humane Endpunkte ausgewählt, die charakteristische klinische Zeichen abbilden, welche ihrerseits eine hohe Vorhersagekraft hinsichtlich des Auftretens adverser Effekte haben bzw. den bevorstehenden Tod ankündigen.




Problem:

Die Ausprägung dieser “typischen klinischen Zeichen“ sind in der Regel per se mit Schmerzen, Leiden oder Schäden assoziiert!

Die Anwendung humaner Endpunkte sieht allerdings die Vermeidung von Belastungen vor. Somit **müssen** humane Endpunkte identifiziert werden, die im Sinne *mechanistischer Endpunkte* vor dem Eintreten pathophysiologischer Erscheinungen liegen.

Humane Endpunkte – Prozessentwicklung (nach Stokes) – Stufe 1

Die Identifizierung humaner Endpunkte erfordert eine systematische Analyse und kann nicht „einfach so“ mittels der Implementierung von Scores Sheets abgedeckt werden. Score Sheets haben einige Vorteile in der praktischen Anwendung während des Experiments und dienen der Verhinderung von Belastungsüberschreitungen.

Der Einsatz von Score Sheets kann jedoch ethisch hinterfragt werden. Kritiker sagen, dass Score Sheets Variationen der Belastungen zulassen. Im Rahmen der Belastungseinschätzung werden prospektive  Variationen erarbeitet. Das Zulassen von Variationen bildet Unsicherheiten in der Versuchsumsetzung ab. Es sollten vielmehr eindeutige **Belastungsobergrenzen** definiert werden.

Stufe 1

Im ersten Schritt der Prozessentwicklung sollten Testmethoden identifiziert werden, bei denen üblicher Weise Endpunkte gewählt werden, die mit Schmerzen, Leiden oder Schäden für die Tiere verbunden sind.

Humane Endpunkte – Prozessentwicklung – Stufe 2

Identifizierung beteiligter Mechanismen

Stufe 2

Im zweiten Schritt der Prozessentwicklung sollten die Mechanismen identifiziert werden, die zur eigentlichen Belastung der Tiere führen. Dieser Schritt benötigt in den meisten Fällen begleitende laboranalytische Verfahren. Messparameter können hier beispielsweise messbare physiologische, pathophysiologische Parameter sein oder das Einsetzen von Verhaltensabweichungen sein.



Humane Endpunkte – Prozessentwicklung – Stufe 3

Forschung und Entwicklung

Stufe 3

Im dritten Schritt der Prozessentwicklung sollen geeignete Biomarker oder Verhaltensmuster identifiziert werden, die an der Entwicklung und am Fortschreiten bzw. in Zusammenhang mit dem gewählten Modell beobachtet sind.



Die identifizierten Marker sollten einen möglichst hohen prädiktiven Wert haben und zuvor definierte Werte dienen als Entscheidungsgrundlage, zur Entfernung von Tieren, die diese Werte aufzeigen, aus der Studie.

Humane Endpunkte – Prozessentwicklung – Stufe 4

Validierung

Stufe 4

Die vierte Stufe der Prozessentwicklung sieht die Validierung der Biomarker/ Verhaltensabweichungen vor. Dieser Schritt prüft die Eignung der ausgewählten Kriterien im experimentellen Setting und stellt Vergleich mit den „herkömmlichen“ Kriterien/ Markern her.



Hinsichtlich toxikologischer Testverfahren gibt es international zu berücksichtigende Vorgaben. Testverfahren, die „humanere Endpunkte“ vorsehen, sollten hinsichtlich der Möglichkeit des Einsatzes im Rahmen regulatorischer Verfahren besonders evaluiert und berücksichtigt werden.

(ICCVAM 2000; Stokes, 2000)

Humane Endpunkte – Prozessentwicklung – Stufe 5 + 6

Akzeptanz/ Anerkennung/ Implementierung

Stufe 5

Die Grundlage zur Anerkennung bilden die Ergebnisse aus den Validierungsstudien. Die „neuen humanen Endpunkte“ sollten mindestens genauso aussagefähig wie die herkömmlichen sein, idealer Weise jedoch ein höheres prädiktiven Wert aufweisen.



Stufe 6

Diese Phase bildet die Anerkennung durch die verantwortlichen Behörden ab. Verpflichtend sollten Informationen zur Nutzung zugänglich gemacht werden. Gegebenenfalls sollten Anwender Schulungen zur Umsetzung erhalten.

(Stokes 2002)



„How humane is your endpoint?“

Gibt es objektivierbare Kriterien, anhand derer „schwer“ oder „schwerstbelastende“ Versuche zu unterscheiden sind?



Ist die Euthanasie eines moribunden Tieres ethisch (und auch wissenschaftlich) zu rechtfertigen, um *exzessives* Leiden zu verhindern?

Wie ausführlich bildet die Wissenschaft den moribunden Zustand ab, wird dieser von den Behörden hinterfragt – finden sich in der Belastungseinschätzung bzw. den Score Sheets eine umfängliche Beschreibung dieses Zustandes?

(Franco, PLoS Pathog, 2012)

Der moribunde Zustand

Objektivierbare Kriterien?

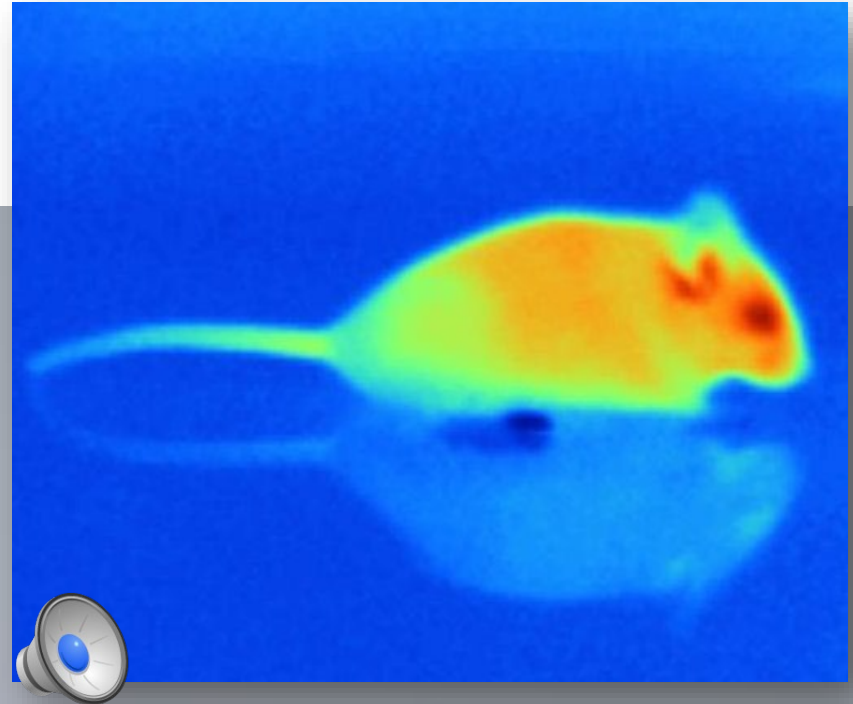
Am Beispiel der **Hypothermie**:

34°C - in einem bakteriellen Infektionsmodell

32°C - in einem Influenza-Infektionsmodell (eine andere Arbeitsgruppe konnte feststellen, dass Mäuse sich trotz anhaltender Hypothermie von 28°C wieder erholen konnten)

35°C – LD50 Studie (Intoxikation mit metallischen Salzen)

30°C – in einem 3 Stunden andauernden *Activity-Stress* Modell ununterbrochenen Wheel-Running

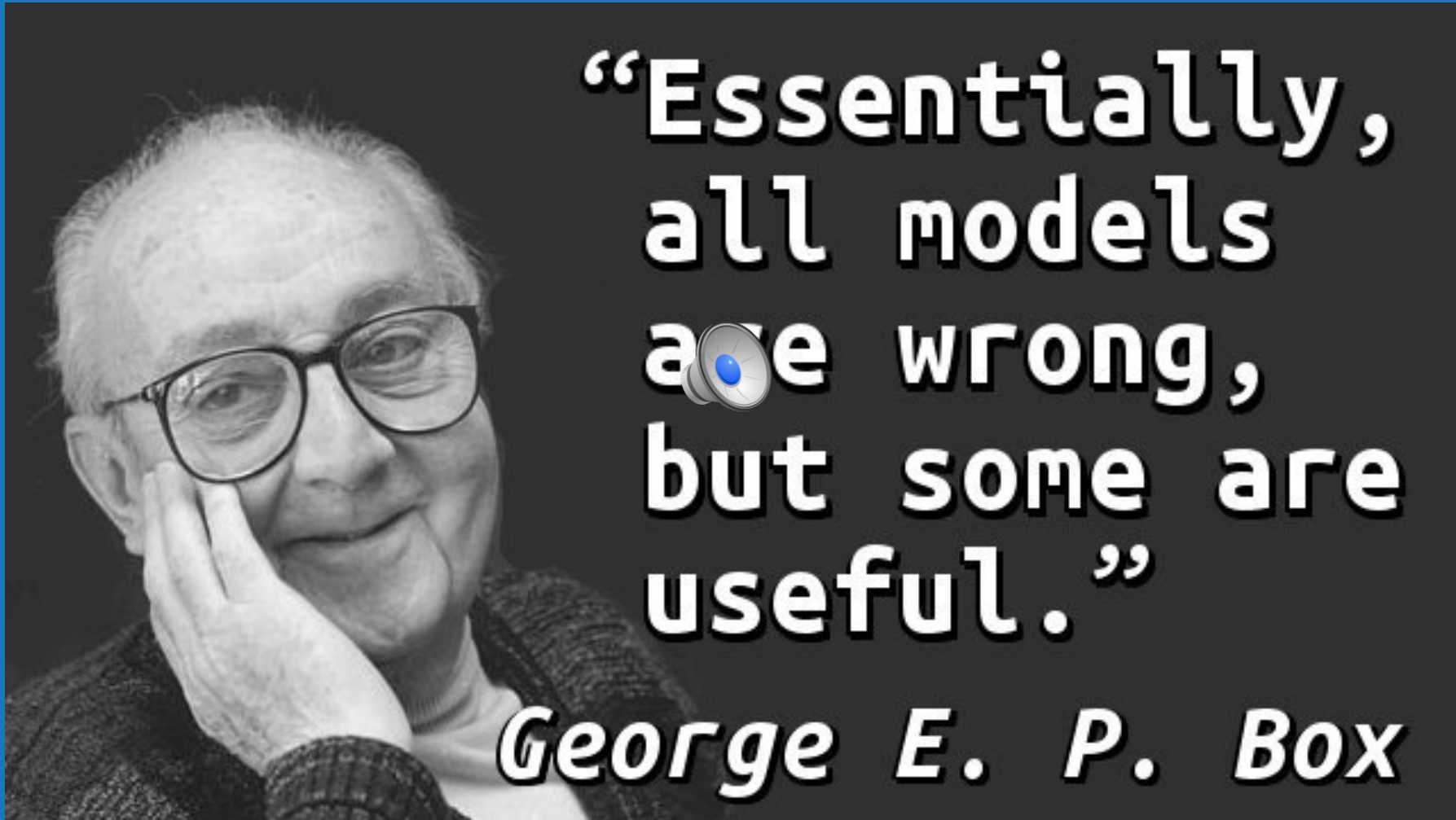


Der moribunde Zustand sollte kein Abbruchkriterium sein!

Der Weg in den moribunden Zustand hinein ist mit Schmerzen, Leiden und Schäden assoziiert!



Es besteht die ethische und wissenschaftliche Verpflichtung, das eingesetzte Modell im Detail zu kennen und umfassend charakterisiert zu haben.



**“Essentially,
all models
are wrong,
but some are
useful.”**

George E. P. Box

Zu bearbeitende Gesetzestexte

1. Deutsches Tierschutzgesetz (in der aktuellen Fassung)
2. Tierschutzversuchstierverordnung (in der aktuellen Fassung)
3. EU-Direktive 2010/63 EU

Empfohlene und weiterführenden Literatur

1. Leiden - ein Begriff aus dem Tierschutzrecht, Pollmann, U. und Tschanz, B., Amtstierärztlicher Dienst und Lebensmittelkontrolle, 13. Jg., 234-239, 4/2006

1. Tierversuche in der Forschung: Das 3R-Prinzip und die Aussagekraft wissenschaftlicher Forschung; Handreichung der Ständigen Senatskommission für tierexperimentelle Forschung der DFG zur Planung und Beschreibung tierexperimenteller Forschungsprojekte, 2009

1. Tierversuche in der Forschung; Hrsg. Senatskommission für tierexperimentelle Forschung; Deutsche Forschungsgemeinschaft – Bonn: Lemmens Verlags- & Mediengesellschaft, 2004

ISBN 3-932306-53-8

1. Tierethische Positionen; Bundeszentrale für politische Bildung
(<https://www.bpb.de/gesellschaft/umwelt/bioethik/176364/tierethische-positionen>)

1. Die Tötung von Versuchstieren und von Tieren aus Versuchstierzuchten; Hintergrundpapier des Forum Tierversuche in der Forschung; Sekretariat des Forum Tierversuche in der Forschung im Auftrag für Deutsche Forschungsgemeinschaft e. V., Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH, Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e. V. (<https://www.tierversuche-in-der-forschung.org>)