

Never replicate a successful experiment?

Von Helene Richter

„How science goes wrong“ – so lautet der Schriftzug, der im Oktober 2013 in bunten Großbuchstaben auf der neusten Ausgabe des Economist zu sehen ist. In diesem Heft wird die lebenswissenschaftliche Forschung auf den Prüfstand gestellt. Viele Versuchsansätze seien fehlerhaft und die Ergebnisse seien weder aussagekräftig, noch reproduzierbar. „Modern scientists are doing too much trusting and not enough verifying“. Doch was ist dran an diesem Vorwurf? Wie gut ist unsere Forschung wirklich und können wir unseren Ergebnissen trauen?

Reproduzierbarkeit - eine erste Bestandsaufnahme

Reproduzierbarkeit ist eines der wichtigsten Prinzipien in der Wissenschaft. Nicht-reproduzierbare Ergebnisse wecken nicht nur Zweifel an der Qualität wissenschaftlicher Versuche, sondern verursachen auch nicht zu vernachlässigende ökonomische Kosten. In einem viel diskutierten Aufsatz, der 2015 in der Fachzeitschrift PLoS Biology veröffentlicht wurde, heißt es dazu konkret: „An analysis of past studies indicates that the cumulative (total) prevalence of irreproducible [...] research exceeds 50%, resulting in approximately US\$28,000,000,000/year spent on preclinical research that is not reproducible - in the United States alone“. Die Fähigkeit, bereits publizierte Er-

gebnisse reproduzieren zu können, galt lange Zeit eher als eine Selbstverständlichkeit.

Grundlegende Zweifel kamen um die Jahrtausendwende auf, als in einer wegweisenden Studie mit Mäusen Unterschiede zwischen den Ergebnissen drei verschiedener Labore gefunden wurden. So beobachtete man einen enormen Einfluss der Laborumwelt, obwohl man versucht hatte, alle Bedingungen so rigoros wie möglich anzugleichen. Mauslinie A war beispielsweise deutlich ängstlicher als Mauslinie B im ersten Labor, verhielt sich ähnlich wie Mauslinie B im zweiten Labor und war deutlich weniger ängstlich im dritten Labor. Auffallend hierbei war, dass nicht nur die gefundene Größe des Mauslinienunterschiedes, sondern auch die Richtung in Abhängigkeit von dem jeweiligen Labor variierte und damit ein eindeutiger Nachweis für nicht reproduzierbare Ergebnisse erbracht war. Im Anschluss an diese Untersuchung folgte eine Reihe weiterer Studien, die allesamt von ähnlichen Problemen berichteten: Trotz der rigorosen Vereinheitlichung von Test- und Haltingsbedingungen führten die Versuche zu unterschiedlichen, ja teilweise sogar widersprüchlichen Befunden.

Facing a „Reproducibility Crisis“?

Mittlerweile ist das Thema Reproduzierbarkeit ein zentraler Bestandteil des wissenschaftlichen Diskurses geworden. Unter den Schlagwörtern „Reproducibility Crisis“ oder „Credibility Crisis“ diskutieren Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in Nature, Science, Cell, PNAS oder andernorts über die Schwierigkeiten,

scheinbar gesicherte Forschungsergebnisse zu einem späteren Zeitpunkt an einem anderen Ort zu reproduzieren. Zugleich werden immer mehr Stimmen laut, die das Problem in Zahlen zu umreißen versuchen. Je nach Forschungsgebiet schwanken die Schätzungen für den Anteil an nicht reproduzierbaren Ergebnissen zwischen 50 und 90%. Besonders alarmierend scheinen dabei die Zahlen in der tierexperimentellen Forschung zu sein. So berichteten Glenn Begley und Lee Ellis 2012 in Nature von einer Reproduzierbarkeitserfolgsrate von nur 11%. Demnach waren nur 6 von 53 sogenannten Landmark Studies im Bereich präklinischer Krebsforschung reproduzier-



Dr. Helene Richter ist seit 2017 Professorin für Verhaltensbiologie und Tierschutz an der WWU

bar. Ähnlich besorgniserregend sind die Angaben in einem bereits 2011 veröffentlichten Beitrag: Von insge-

samt 67 Studien ließen sich hier nur 20 bis 25% reproduzieren.

Wie aktuell und brisant das Thema ist, wird zudem deutlich, wenn man sich eine Nature-Umfrage aus dem Sommer 2016 anschaut: Rund 90% der befragten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler glauben inzwischen selbst, sich in einer Reproduzierbarkeitskrise zu befinden, und mehr als die Hälfte gibt an, diese Probleme aus dem eigenen Forschungsalltag zu kennen.

In der tierexperimentellen Forschung wirft mangelnde Reproduzierbarkeit auch ethische Fragen auf. Tierversuche werden beispielsweise durchgeführt, um Aufschluss über die Wirksamkeit von Medikamenten oder die Toxizität von Chemikalien zu geben. Sie verlangen daher ein verantwortungsvolles Abwägen zwischen dem Sicherheitsbedürfnis und Erkenntnisstreben des Menschen auf der einen und dem Schutz des Tieres auf der anderen Seite. Handlungsleitende Orientierung soll hierbei unter anderem das 3R-Konzept geben, welches auf die beiden Naturwissenschaftler William Russell und Rex Burch zurückgeht und bereits vor rund 60 Jahren von diesen erarbeitet wurde. Mit seinen drei Hauptelementen Replacement (Ersatz von Tierversuchen), Reduction (Reduktion von Versuchstieren) und Refinement (Verbesserung tierexperimenteller Verfahren und Verminderung der Belastung) ist es mittlerweile ein fester Bestandteil auch der Gesetzgebung geworden. So ist das 3R-Konzept auf europäischer Ebene in der Richtlinie 2010/63/EU und auf nationaler Ebene im Deutschen Tierschutzgesetz fest verankert. Tierversuche sollen ausdrücklich ersetzt, vermieden und, wenn sie wirklich notwendig sind, mit einer möglichst geringen Belastung für die Versuchstiere durchgeführt werden. Verschärfend kommt hinzu, dass Artikel 46 der EU-Richtlinie verlangt, dass Wiederholungs- und/oder Doppelversuche in jedem Fall zu vermeiden sind. Was bedeutet dies aber für die oben diskutierten Probleme mit der Reproduzierbarkeit von Ergebnissen aus Tierversuchen? Wie gehen wir ethisch mit nicht-reprodu-

zierbaren Ergebnissen auf Tierversuchen um? Dürfen wir hier überhaupt Tiere einsetzen? Und wäre ein Wiederholungsversuch nicht geradezu notwendig, um ein Ergebnis bestätigen und den Einsatz von Tieren ethisch rechtfertigen zu können?

Eine Frage der Durchführung

Ein Blick in die wissenschaftliche Primärliteratur zeigt, dass die Frage: „Eingeschränkte Reproduzierbarkeit: Ja oder nein?“ zunehmend von der Suche nach Ursachen abgelöst wird. Viele Beiträge zielen dabei auf Probleme im Bereich der Methodik tierexperimenteller Studien ab. Häufig genannte Fehler sind in diesem Kontext beispielsweise Versuchsleiter- und Auswahleffekte. Während der erste Fehler durch eine mangelnde Verblindung der durchführenden Person zustande kommt, entsteht der zweite Fehler durch eine mangelnde Randomisierung bei der Zuordnung der Tiere auf die Behandlungsgruppen. Wie wichtig eine Verblindung jedoch ist, konnte der Mathematiklehrer Wilhelm von Osten bereits Anfang des 20. Jahrhunderts eindrücklich mit seinem Pferd Hans verdeutlichen. Der „kluge Hans“ beantwortete einfache Rechenaufgaben durch Scharren eines Hufes und verblüffte seine Zuschauer durch Abzählkünste oder Buchstabierfähigkeiten. Derartige Fähigkeiten ließen sich aber nur in Gegenwart seines Lehrers vorführen. Kannte dieser die Antwort auf eine gestellte Frage selbst nicht oder war er gar abwesend, konnte Hans auch nicht mehr korrekt rechnen. Kaum wahrnehmbare Veränderungen in der Mimik seines Lehrers reichten Hans offenbar aus, um eine Aufgabe korrekt zu lösen und das Hufscharren im richtigen Moment zu beenden. Dieses auch als „Kluger-Hans-Effekt“ bezeichnete Phänomen macht nur allzu deutlich, wie sehr eine (unbewusste) Beeinflussung von Versuchstieren durch die Versuchsleiterin oder den Versuchsleiter ein Experiment in die Richtung des erwarteten Effekts verschieben kann.

Darüber hinaus berichten Metaanalysen von Problemen auf Ebene der

Kontrollgruppenbildung, der Bestimmung der geeigneten Stichprobengröße, der Wahl der experimentellen Einheit und der statistischen Auswertung von Versuchen. Viel diskutiert werden zum Beispiel sogenannte Wurfefekte. Da sich Geschwister ähnlicher sind als Nichtgeschwister, führt die Zuordnung von Wurfgeschwistern zu derselben Behandlungsgruppe zu einer Pseudoreplikation innerhalb eines Versuches und damit zu einem deutlichen Anstieg der Falschpositivrate. Die Verwendung von nur zwei Wurfgeschwistern in einer Behandlungsgruppe von insgesamt 12 Tieren erhöht die Falschpositivrate dabei schon von den üblicherweise angenommenen 5% auf 20%.

Only happy animals make good science?

Bezeichnend für einen weiteren Erklärungsansatz ist der von Trevor Poole bereits 1997 formulierte Publikationstitel „Happy animals make good science“. Die Grundidee hier: Je besser es einem Tier geht, desto eher eignet es sich auch für wissenschaftliche Versuche. Nur was verbirgt sich dahinter?

Viele Tiere entwickeln in Gefangenschaft Verhaltensstörungen. Besonders bekannt sind diese zwar von Zootieren, sie kommen aber auch bei Heim-, Nutz- und Versuchstieren vor. Schätzungen gehen davon aus, dass sogar rund 50% aller Labormäuse an Verhaltensstörungen leiden. Diese entstehen vor allem in restriktiven und reizarmen Haltungsumwelten und werden deshalb als Indikatoren für ein beeinträchtigtes Wohlergehen angesehen. In der Literatur werden sie zudem mit Dysfunktionen verschiedener Gehirnareale in Verbindung gebracht. Der Einsatz von verhaltensgestörten Tieren in der Forschung ist deshalb nicht nur aus der Perspektive des Tierschutzes fragwürdig, sondern wirft auch aus wissenschaftlicher Sicht Fragen auf. Denn wie gut eignen sich solche Tiere, um grundlagenorientierte biomedizinische Fragestellungen zu adressieren und „normale“ physiologische oder neurologische Mecha-

nismen adäquat und reproduzierbar modellieren zu können?

„Scientific research has changed the world - now it needs to change itself.“

Für derartige Fragen gilt es nun überzeugende Antworten zu finden. Denn eine mangelnde Reproduzierbarkeit tierexperimenteller Befunde weckt nicht nur wissenschaftliche Zweifel, sondern verursacht auch erhebliche tierethische Kosten. Zudem ist nicht von der Hand zu weisen, dass eine Reproduzierbarkeitskrise nur allzu leicht auch in eine gesellschaftliche Akzeptanzkrise münden könnte. Es ist also notwendiger denn je, Fehler zu beheben, alternative Methoden zu entwickeln und durch verbesserte Versuchsansätze die Reproduzierbarkeit von Tierversuchen sicherzustellen.

Nachrichten

Leitbild der WWU zum Umgang mit Tieren

„Die Nutzung von empfindungsfähigen Tieren in der wissenschaftlichen Forschung und Lehre stellt eine besondere ethische Herausforderung dar, da empfindungsfähige Tiere um ihrer selbst willen moralische Berücksichtigung verdienen.“ – Mit diesem programmatischen Satz beginnt das „Leitbild zum ethischen Umgang mit Tieren in der wissenschaftlichen Forschung und Lehre der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster“, das nach einem längeren Konsultationsprozess Ende 2017 in die Regeln guter Wissenschaftlicher Praxis der Universität aufgenommen worden ist.

In einer Präambel und fünf „Grundsätzen“ erinnert das Leitbild die Mitarbeitenden, die an der WWU unmittelbar oder mittelbar mit Tieren in der wissenschaftlichen Forschung und Lehre Umgang haben, an ihre „persönliche, nicht-delegierbare moralische Verantwortung“. Tierversuche an der WWU sollen auf ein Minimum

begrenzt und das individuelle Leid der Tiere so weit als möglich reduziert werden. Die Bedürfnisse der Tiere, die im Rahmen wissenschaftlicher Forschung und Lehre verwendet werden, sollen während ihres ganzen Lebens soweit als möglich berücksichtigt und ihr individuelles Wohl garantiert werden. Darüber hinaus setzt sich die WWU für einen voreingenommenen Dialog über die Nutzung von Tieren im Rahmen der wissenschaftlichen Forschung und Lehre ein und verspricht größtmögliche Transparenz.

Erarbeitet worden ist das Leitbild von einer 2013 durch das damalige Rektorat der WWU einberufenen (und etwas unglücklich so genannten) „Koordinierungskommission tierexperimentelle Forschung“. Dieser Kommission gehören Naturwissenschaftler, Mediziner, Ethiker, Tierschutzbeauftragte und Studierendenvertreter an.

Das Leitbild hat inzwischen weit über Münster hinaus sowohl in der Wissenschafts- als auch in der Tierschutzszene Beachtung gefunden. Aus Sicht von Roman Kolar, dem Leiter der Akademie für Tierschutz des Deutschen Tierschutzbundes, ist das Leitbild an manchen Stellen „geradezu revolutionär“: Insbesondere „der Grundsatz, dass bei zu erwartendem schweren Tierleid auf einen Erkenntnisgewinn aus ethischen Gründen verzichtet werden muss, ist eine Aussage“, so Kolar, „die ich von deutschen Wissenschaftsorganisationen und -Einrichtungen so noch nie gehört habe.“

Das Leitbild ist online unter https://www.uni-muenster.de/.../wwu/wwu_leitbild_terversuche.pdf abrufbar.

Vernünftiger Grund

Das deutsche Tierschutzgesetz regelt insbesondere die Tierhaltung, die Tötung von Tieren, Eingriffe und Versuche an Tieren sowie Regelungen zur Zucht und zum Handel mit Tieren. Es stellt die Nutzung von Tieren in vielen Fällen unter einen

Genehmigungs- und Erlaubnisvorbehalt. Dies gilt unter anderem auch für die Genehmigung von Tierversuchen (§ 8). Besondere Bedeutung kommt dabei dem Begriff des „vernünftigen Grundes“ zu. §1 TierSchG bestimmt, dass niemand „einem Tier ohne vernünftigen Grund Schmerzen, Leiden oder Schäden zufügen“ darf.

Im Rahmen einer gemeinsamen Veranstaltung der Rektoratskommission für tierexperimentelle Forschung und des Centrum für Bioethik werden am 7. Dezember 2018 Expertinnen und Experten den Begriff des „vernünftigen Grundes“ insbesondere mit Blick auf die tierexperimentelle Forschung diskutieren. Ihre Teilnahme zugesagt haben Prof. Dr. Ursula Wolf (Mannheim), Dr. Roman Kolar (München), Dr. Christoph Maisack (Wiesbaden) und Prof. Dr. Rainer Nobiling (Heidelberg).

Wohlergehen von Tieren

Was heißt es, dass es einem Tier „gut“ oder „wohl“ ergeht? Wie lässt sich das Wohlergehen von Tieren bestimmen? Auf welche Weise lässt sich das Wohlergehen von Tieren fördern? Welche Vorgaben und Erwartungen von Seiten des Rechts, der Politik und der Gesellschaft müssen berücksichtigt werden? Diese und weitere Fragen werden Gegenstand einer durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Klausurwoche „Wohlergehen von Tieren. Ethische, wissenschaftstheoretische und biologische Perspektiven“ sein, die im März 2019 vom Centrum für Bioethik, dem Institut für Neuro- und Verhaltensbiologie und dem Zentrum für Wissenschaftstheorie der WWU Münster ausgerichtet wird.

TiMeS WWU-Forschungsnetzwerk Tier-Mensch-Studien

Die Untersuchung von Beziehungen zwischen Tieren und Menschen in Vergangenheit, Gegenwart und Zu-

kunft steht im Fokus eines Zusammenschlusses von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern an der WWU Münster, der sich im April 2017 gegründet hat. In intensivem Austausch soll transdisziplinär Fragen nach der Rolle von Tieren in der Gesellschaft und dem Umgang mit ihnen in verschiedenen Bereichen unseres Lebens nachgegangen werden. Derzeit umfasst das Netzwerk deshalb Forschende aus den Bereichen der Philosophie, der Katholischen und Islamischen Theologie, den Erziehungswissenschaften, der Klassischen Archäologie und der Ur- und Frühgeschichtlichen Archäologie.

Homöopathie: Heilslehre oder Medizin?

Die Kontroverse um die Homöopathie ist beinahe so alt wie diese selbst: Für die einen ist sie eine unwissenschaftliche und nicht selten gefährliche Heilslehre; für die anderen eine „sanfte“ und nebenwirkungsarme Alternative zu schulmedizinischen Behandlungsmethoden. Nicht wenige Ärztinnen und Ärzte nutzen homöopathische Verfahren in Kombination mit schulmedizinischen Methoden zur Behandlung von Patientinnen und Patienten. Die Zusatzbezeichnung „Homöopathie“ kann von Ärztinnen und Ärzten im Rahmen der ärztlichen Weiterbildung erworben werden.

Der „Münsteraner Kreis“, ein informeller Zusammenschluss von Expertinnen und Experten, die sich kritisch mit der komplementären und alternativen Medizin auseinandersetzen, hat unlängst gefordert, die Zusatzbezeichnung „Homöopathie“ ersatzlos zu streichen. Es sei „ethisch nicht vertretbar, dass Ärztinnen und Ärzte systematisch Verfahren empfehlen und einsetzen (dürfen), die in der Wissenschaftlergemeinschaft als erwiesenermaßen unwirksam gelten“ und es widerspreche „dem Anspruch der Ärzteschaft auf eine wissenschaftliche fundierte Versorgung“. Zudem schwäche die Zusatzbe-

zeichnung „durch eine Verwischung der Grenzen zwischen Wissenschaft und Glauben das Ansehen der wissenschaftlich begründeten Medizin.“

Der 121. Ärztetag in Erfurt hat dieser Forderung bei der erfolgten Novellierung der Musterweiterbildungsordnung nicht entsprochen. Die Kontroverse um die ärztliche Zusatzbezeichnung, davon darf man ausgehen, wird weitergehen. Der Streit über die Homöopathie ohnehin. Unter anderem im Rahmen der Jahrestagung des Centrums für Bioethik: Homöopathie: Heilslehre oder Medizin? Mit Andreas Holling (Arzt für Allgemeinmedizin, Zusatzbezeichnung Homöopathie) und der Ärztin und Autorin Dr. Natalie Grams.

Reichtum als moralisches Problem

Vortrag von Christian Neuhäuser UNESCO-Welttag der Philosophie, 15.11.2018

Reichtum gilt allgemein als gut, sogar als begehrenswert. Christian Neuhäuser, Professor für Politische Philosophie in Dortmund und Autor des Buches „Reichtum als moralisches Problem“, hingegen glaubt, dass man nicht nur reich, sondern auch zu reich sein kann. Er wird bei seinem Vortrag argumentieren, dass das gesellschaftliche Streben nach immer mehr Reichtum das Zusammenleben in Würde gefährdet. Doch wie genau sieht diese Gefährdung aus? Wann also ist man reich und wann ist man zu reich? Auch das gilt es zu klären.

Literatur

CfB-Drucksache 4/2018

Genom-Editierung in der Humanmedizin: Ethische und rechtliche Aspekte von Keimbahneingriffen beim Menschen

Publikation im Rahmen der vom Bun-

desministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Klausurwoche mit gleichlautendem Titel.

Termine

■ 6. Juli 2018

CfB-Jahrestagung

Homöopathie: Heilslehre oder Medizin?

Vorträge:

Dr. Natalie Grams (Ärztin und Autorin, Heidelberg)

Andreas Holling (Arzt für Allgemeinmedizin, Zusatzbezeichnung Homöopathie, Münster)

Freitag, 15-18 Uhr, Hörsaal Dekanat der Medizinischen Fakultät der WWU, Domagkstr. 3, 48149 Münster

■ 15. November 2018

UNESCO-Welttag der Philosophie

Reichtum als moralisches Problem

Vortrag:

Prof. Dr. Christian Neuhäuser (TU Dortmund, Politische Philosophie)

Donnerstag, 18 Uhr, VHS-Forum 1, Aegidiimarkt 2, 48143 Münster in Kooperation mit der Volkshochschule Münster (VHS)

■ 7. Dezember 2018

Veranstaltung zum Vernünftigen Grund

Hörsaal JO 1, Johannisstr. 4-6

Weitere Informationen finden Sie auf unserer Homepage:

www.uni-muenster.de/bioethik

Bitte beachten Sie auch unsere E-Mail-Adresse:

cfb@uni-muenster.de

Red.: Dr. Beate Lüttenberg, M.A.E.