

# Sind Tiermodelle wichtig in der modernen Psychiatrie?

Originalartikel von Andre Menache, BSc(Hons), BVSc, MRCVS | erschienen in der medizinischen Fachzeitschrift Psychiatric Times, Vol. 29 no. 3, 28. Februar 2012  
übersetzt von Dr. med. Alexander Walz, Oberarzt mit freundlicher Genehmigung des Autors

Dr. Menache ist Direktor von Antidote Europe und ist Mitglied des Deontological Committee on Animal Research.



Die Verwendung von Tieren in der Medizinforschung wurde 1865 begründet mit der Publikation «An Introduction to the Study of Experimental Medicine» von Claude Bernard.<sup>1</sup> Dieser akademische Diskurs legte den Grundstein für Physiologie-Experimente, welche Tiere mit Menschen verglichen. Ein halbes Jahrhundert später wurde das Tiermodell in die Verhaltenswissenschaften von den frühen Theoristen Pavlov (klassische Konditionierung), Watson (Behaviorismus), and Skinner (operante Konditionierung). Später wurde das Tiermodell für Untersuchungen weiterer Zustände benutzt, von Verlust der Mutter (maternale Deprivation) bis Depression und erlernter Hilflosigkeit.

Die meisten frühen psychiatrischen Medikamente wurden eher per Zufall als durch Tierversuche entdeckt. Isoniazid, ursprünglich in der Tuberkulosebehandlung eingesetzt, wurde erkannt als stimmungsbeeinflussend und als erstes Antidepressivum 1957 vermarktet.<sup>2,3</sup> MAO-Hemmer (Anm. ebenfalls eine Gruppe von Antidepressiva) kommen ebenfalls aus Untersuchungen zur Entwicklung von Tuberkulose-Medikamenten; sie wurden abgelöst durch die trizyklischen Antidepressiva, welche durch klinische Beobachtung

entdeckt wurden.

Die potentielle psychotrope Wirkung von Chlorpromazin, welches ursprünglich als Narkosezusatz in einem Pariser Spital 1952 eingesetzt wurde, erkannte später im gleichen Jahr ein Militärchirurg.<sup>4,5</sup> Somit kamen die Phenothiazine von einer Suche nach besseren Narkosevorbereitungsmedikamenten.

Der australische Arzt John Cade<sup>6</sup> berichtete vom beruhigenden Effekt von Lithium beim Menschen 1949. Das erste Benzodiazepin (Anm.: heute die am häufigsten verwendeten Beruhigungs-/Schlafmittel), Chlordiazepoxid (Librium), wurde zufällig 1955 entdeckt.<sup>7</sup> Die ersten Untersuchungen von Benzodiazepinen waren erfolglose Versuche Schizophrenie-Patienten zu behandeln.<sup>8</sup>

Im Gegensatz zu diesen Zufallsentdeckungen wurden neuere psychotrope Medikamente durch rationales Medikamentendesign entworfen, so z.B. die SSRIs (Anm.: Abkürzung für Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, die heute am meisten verwendete Gruppe von Antidepressiva). Fünf SSRIs (Citalopram, Fluvoxamin, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin) wurden unabhängig voneinander von fünf verschiedenen Firmen produziert.<sup>9</sup> Rationales Medikamentendesign bleibt die Haupttriebkraft zur Entwicklung moderner psychiatrischer Medikamente.

## Tiere als Modellsysteme in der Psychiatrie

Seit Mitte des 20. Jahrhunderts haben Forscher Labor-Tiermodelle für Stress, Angst, Depression und Zwangsstörungen entwickelt, um Medikamente für menschliche Krankheiten zu entwickeln, prüfen und bewerten.<sup>10-13</sup> Ratten und Mäuse werden am meisten bei speziellen Verhaltensuntersuchungen verwendet, wie z.B. dem Verzweigungstest, dem Schwanzfixierungstest und dem offenen Feldversuch.

Heutige Tiermodelle für menschliche psychiatrische Zustände haben mit den gleichen methodischen Einschränkungen zu kämpfen wie vor 30 Jahren. Beach sagte<sup>14</sup>:

Die Aussagekraft von Verallgemeinerungen zwischen Spezies kann niemals die Zuverlässigkeit von Untersuchungen innerhalb der gleichen Spezies übertreffen. Ein wertvoller Vergleich eines bestimmten Verhaltens bei zwei verschiedenen Spezies ist unmöglich ausser und bis das Verhalten in jeder Spezies umfassend untersucht wurde.

Diese Hypothese ist Bedingung für die Existenz (oder Verfügbarkeit) von Tiermodellen zur akkuraten Nachahmung von menschlichen psychiatrischen Krankheiten. In Wirklichkeit haben die meisten psychiatrischen Krankheiten, die in der DSM (internationale statistische Klassifikation von Krankheiten und dazugehörigen Gesundheitsproblemen von der Weltgesundheitsorganisation) oder von der American Psychiatric Association anerkannt sind, keine Entsprechung in Labortieren. Für die menschlichen Zustände, bei denen man davon ausgeht, dass es Entsprechungen im Tiermodell gibt, liegen meist beim Mensch und Tier unterschiedliche auslösende Ursachen zugrunde, was methodische Fragen über die Zuverlässigkeit und Relevanz dieser Tiermodelle aufwirft.<sup>15</sup>

Aufgrund der multifaktoriellen Natur von Zuständen wie Depression oder Angst und der Mehrdeutigkeiten, welche psychiatrischen Diagnosen und Therapien zueigen sind, ergeben sich bei der Verwendung von Tiermodellen in der Psychiatrie einzigartige Anforderungen – andere als in anderen medizinischen Fächern. In den meisten Fällen stellen Tiermodelle einen Kompromiss dar, weil die Ursache und der Mechanismus des zu untersuchenden menschlichen Zustandes oft nicht vollständig verstanden. Ausserdem benutzen Forscher ein relativ einfaches System (Rezeptoraktivierung oder –inaktivierung) um ein meist wesentlich komplexeres und weniger untersuchtes System (menschliche psychiatrische Krankheiten) abzubilden. Obwohl es Beispiele für gemeinsame Wirkungsweisen von Neurotransmitter-Chemikalien bei entwicklungs-genetisch verwandten Organismen gibt, hat diese Vorgehensweise Einschränkungen, wenn es um die Untersuchung von komplexen Systemen wie z.B. das menschliche Zentralnervensystem geht.<sup>16</sup> Der Molekularbiologe Marc van Regenmortel sagte<sup>17</sup>:

Die reduktionistische Methode biologische Systeme in ihre Einzelteile zu zerlegen war erfolgreich in der Erklärung der chemischen Grundlagen zahlreicher. Aber jetzt realisieren viele Biologen, dass diese Herangehensweise ihre Grenzen erreicht hat. Lebenssysteme sind extrem komplex und zeigen aufkommende Eigenschaften, die nicht erklärt, nicht einmal vorhergesagt werden können durch Erforschung ihrer Einzelteile. Die reduktionistische Methode – trotz ihres Erfolges in den ersten Tagen der Molekularbiologie – unterschätzt die Komplexität und übt deshalb einen zunehmend schädlichen Einfluss auf viele Bereiche der biomedizinischen Forschung aus, inklusive Medikamentenentdeckung und Impfstoffentwicklung.

Tiermodelle wurden im Allgemeinen nicht den strengen Masstäben der evidenzbasierten Medizin unterworfen. Wenige systematische Übersichten oder Metaanalysen wurden erstellt, um Behandlungsergebnisse bei Labortieren mit Ergebnissen von klinischen Studien (Anm.: d.h. am Menschen) zu vergleichen. Insgesamt schnitt das Tiermodell in diesen Übersichtsarbeiten sehr schlecht ab in Bezug auf die Vorhersage von Ergebnissen beim Menschen.<sup>18-22</sup>

### **Beispiele für Tiermodelle in der Psychiatrie**

*Verzweiflungsverhalten.* Dieses Tiermodell wird üblicherweise eingesetzt um mögliche Antidepressiva herauszufiltern. Wie auch andere trizyklische Antidepressiva wurde Imipramin untersucht mit dem forcierten Schwimmtest nach Porsolt. In diesem Test wird das Tier (eine Ratte oder Maus) in ein Gefäss mit kaltem Wasser gesetzt und gezwungen bis zur Erschöpfung zu schwimmen, dann wird es kurz aus dem Wasser genommen. Dann wird die Prozedur wiederholt bis das Tier das Stadium der Hilflosigkeit erreicht hat und aufhört zu schwimmen. Obwohl die Zeit durch Antidepressiva wie Imipramin beeinflusst wird, sind erhebliche Unterschiede zwischen verschiedenen Rassen berichtet worden.<sup>23</sup>

Der forcierte Schwimmtest nach Porsolt wurde kritisiert, weil das Stadium der Hilflosigkeit eher einen Überlebenskampf als eine Verzweiflungstat darstellt. Die erhöhte Bewegungslosigkeit zeigt eine positive Verhaltensanpassung, weil das Tier gelernt hat, dass es nicht entkommen kann und seine Energiereserven schont bis es aus dem Wasser genommen wurde. Obwohl berichtet wurde, dass der Test Antidepressiva und Neuroleptika von Anxiolytika unterscheiden kann, wurden falsch positive Wirkungen (Anm.: scheinbare Demonstration von einer Wirkung, obwohl gar keine da ist) für etliche andere Präparate berichtet wie z.B. Stimulantien, Antiepileptika, Anticholinergika, Pentobarbital und Opiate.<sup>24,25</sup>

*Akren-Schleckerdermatitis bei Hunden.* Von einigen Forschern wird dieses Tiermodell als geeignet in der Untersuchung von Zwangserkrankungen beim Menschen gesehen.<sup>26</sup> Allerdings sind die meisten Fälle einer Akren-Schleckerdermatitis bei Tieren durch eine zugrundeliegende Allergie bedingt; wenn das auslösende Allergen beseitigt wird, bessert sich der Zustand. Beim Menschen gehören Zwangsstörungen zu den Angststörungen und sind gekennzeichnet durch drängende Gedanken völlig unabhängig von Allergien. Obwohl eine Behandlung mit SSRIs sowohl die Akren-Schleckerdermatitis bei Tieren als auch Zwangsstörungen beim Menschen bessert aufgrund ähnlicher Neurotransmitter-Reaktionen, erlaubt dies nicht den Rückschluss auf eine Homologie zwischen dem Tiermodell und Menschen. Nonneman und Woodruff sagten<sup>27</sup> «Wenn jeder Aspekt im Tiermodell absolut gleich ist zu den menschlichen Zuständen, ist das Tiermodell homolog.» Offensichtlich erfüllt das Zwangserkrankungen-Hundemodell dieses Kriterium nicht. Ausserdem ignoriert das Hundemodell die Existenz von genetischen Komponenten und das Vorhandensein von Begleiterkrankungen, welchen eine gewichtige Rolle bei Zwangserkrankungen beim Menschen beigemessen.<sup>28,29</sup>

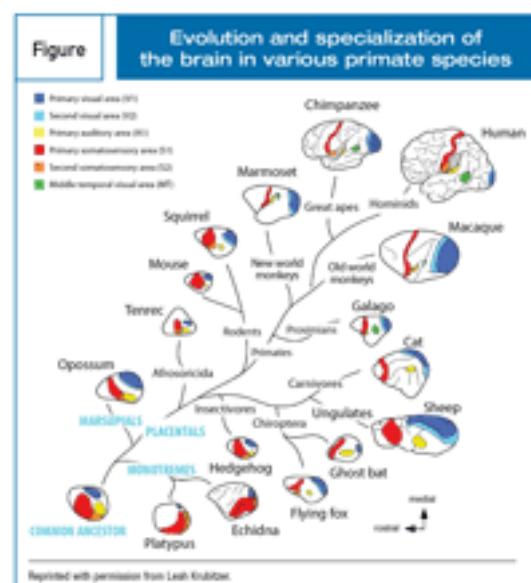
*Transgene Mäuse und die Untersuchung von angstähnlichen.* Menschen und Mäuse haben ungefähr 97% Übereinstimmung in der DNS und ungefähr 24 000 Gene pro Körperzelle.<sup>30</sup> Aufgrund dieser Tatsachen haben Forscher ihre Aufmerksamkeit in die Untersuchung von verschiedenen Genexpressionsmustern in genmanipulierten Mäusen gerichtet, um Angst zu untersuchen im Corticotropin-freisetzenden Hormonsystem, dem Serotoninsystem und dem GABA-System.<sup>31</sup> Da die Funktionsweise von Genen in Netzwerken und Tieren Beispiele für komplexe Systeme sind, können kleine Änderungen auf der Ebene der Gene weitreichende Veränderungen für das Individuum bewirken. Demzufolge ist es irrelevant auf beobachtete Ähnlichkeiten in der genetischen Ausstattung (inkl. Transgenen) zwischen Spezies abzielen, denn die Unterschiede werden durch die Interaktion zwischen den während der Evolution gleich gebliebenen Genen verursacht, nicht durch die Gene selbst.<sup>32</sup>

Wie Hirst und Kollegen<sup>33</sup> am Beispiel des Serotonin-Systems zeigten, ist es unwahrscheinlich, dass Serotonin Typ 6 Knockout-Mäuse (Anm.: durch Genmanipulation wurden Gene gezielt deaktiviert) nützlich sein werden, um den Serotonin Typ 6-Rezeptor als Angriffspunkt für Medikamente zu demonstrieren aufgrund unerwarteter Speziesunterschiede durch sowohl unterschiedliche regionale Verteilung der Rezeptoren als auch pharmakologischer Profile. Es ist jetzt offensichtlich, dass kleine Veränderungen in den Aminosäuresequenzen bei Nagetieren und Menschen zu unerwartet grossen Veränderungen in der Rezeptorphanakologie führen kann, mit potentiell katastrophalen Auswirkungen für die Medikamentenentwicklung. Was bis zur Studie von Hirst und Kollegen nicht klar belegt war, ist dass sich Rezeptoren bei Mäusen relevant von den Rezeptoren bei Ratten unterscheiden können.

*Bedeutung von nicht-menschlichen Primaten in der Psychiatrie- und Neurologie-Forschung.* Die Verwendung von nicht-menschlichen Primaten von Harlow und seinen Mitarbeitern<sup>34</sup>, um die Auswirkungen vom Entzug der Mutter zu untersuchen, ist gut dokumentiert. In Versuchen zwischen 1957 und 1963 haben sie 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. Diese Untersuchungen wurden sowohl aus ethischen wie auch aus methodischen Gründen kritisiert.<sup>15</sup>

Eine Depression bei einem Affen zu diagnostizieren scheitert an dem sonst erfolgreichen Weg psychiatrische Diagnosen durch Anwendung der DSM-Kriterien zu stellen. Es ist nicht möglich, Gefühle der Wertlosigkeit, übermässige Schuldgefühle, Unentschlossenheit und Todesgedanken durch Beobachtung bei Affen zu ermitteln.<sup>35</sup> Harlow's Schüler Suomi wurde deshalb auch zurückhaltender 1995 wenn er den Zustand bei Affen als «etwas Ähnliches zur Depression» und nicht als «Depression» beschrieb.

Die nicht-menschlichen Primaten werden von einigen Forschern als das beste Modell zur Untersuchung von Hirnfunktionen betrachtet. Unter nichtmenschlichen Primaten sind die Rhesusaffen die Spezies der Wahl für Untersuchungen von geistigen Fähigkeiten. Obwohl Ähnlichkeiten zwischen dem Gehirn von Menschen und nicht-menschlichen Primaten bestehen mögen, ist das Affengehirn nicht eine verkleinerte Fassung des menschlichen Gehirns.<sup>36</sup> Eher ist jedes Primatengehirn ein einzigartiges Ergebnis der Evolutionsbiologie, geformt über Millionen von Jahre als Antwort auf die Umgebung sowie soziale und genetische Einflüsse (siehe Foto). Beim



menschlichen Gehirn sind zudem die Einflüsse kultureller Entwicklung berücksichtigt.

Es gibt zahlreiche Unterschiede in der Anatomie und Physiologie des zentralen Nervensystems bei Affen und Menschen, einschliesslich Unterschieden in der Anordnung von spezialisierten Gebieten innerhalb des Gehirns. Die als Area 1 bezeichnete Region des Seh-Hirns macht bei Affen 10% der gesamten Grosshirnrinde aus, beim Menschen hingegen nur 3% und anatomisch vergleichbare Strukturen des Seh-Hirns können bei Affen und Menschen völlig unterschiedliche Aufgaben haben.<sup>37</sup> Der Aufbau und die Physiologie des menschlichen Gehirns ist wesentlich komplexer als die des Affen-Gehirns. Ein Beleg hierfür ist die benötigte Entwicklungszeit des Gehirns bis zur Hauptphase: 136 Tage bei Affen und 470 Tage bei Menschen.<sup>38</sup> Andere wesentliche Unterschiede sind die Anzahl an Verknüpfungen einer menschlichen Nervenzelle (zwischen 7 000 und 10 000) verglichen mit 2 000 – 6 000 bei Rhesusaffen und die Expression von mind. 91 zwischen Affen und Menschen verschiedenen Genen, die bei einer Vielzahl von Nervenzellaktivitäten beteiligt sind.<sup>37,39</sup> Kreiman und sein Team sagten<sup>37</sup>:

Auch wenn der Hippocampus als der am meisten gleich gebliebene Teil des Gehirns (am ähnlichsten unter Säugetieren) erscheint, gibt es doch zu berücksichtigende Unterschiede. Die Verteilung der Rezeptoren für Neurotransmitter variiert erheblich zwischen Spezies. So gibt es zum Beispiel eine zusätzliche dünne Schicht von Kainat-Rezeptoren in hoher Dichte im tiefsten Teil des Hippocampus bei Affen, aber nicht beim Menschen. Die hemmenden GABA<sub>A</sub> Rezeptoren sind in hoher Dichte beim Menschen in der CA1 Hippocampus-Region lokalisiert, nicht jedoch an dieser Stelle beim Affen. Diese Ergebnisse zeigen beträchtliche Unterschiede in der regionalen und laminären Verteilung von wichtigen Signalmolekülen in ansonsten während der Evolution gleich gebliebenen Hirnregionen.

## Die Aussagekraft des Tiermodells in der Zulassungstoxikologie

Von der Zulassungsperspektive werden für psychiatrische Medikamente Tierversuche gefordert, um Sicherheit und Wirksamkeit zu belegen.<sup>40</sup> Der Sicherheitsnachweis erfordert Giftigkeitsprüfungen an einer Nagetierspezies (meist Ratten) und einer Nichtnagetierspezies (meist Hunde) in Form von Einzeldosisgaben (akute Toxizität), wiederholten Gaben und Langzeitgabe des Wirkstoffkandidaten. Die akute toxische Dosis (LD50) ist die mediane tödliche Dosis des Wirkstoffes, bei der 50% der Tiere sterben. Wiederholte Gaben erfordern in der Regel Untersuchungen über 14-28 Tage, während die Langzeitgaben bis 90 Tage bei Ratten und bis 12 Monate bei Hunden dauern. Deutliche Schwankungen im Giftigkeitsprofil eines Wirkstoffes können auftreten aufgrund Unterschieden zwischen den Spezies in der Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung.

Für den Menschen tödliche Überdosen werden von den nationalen Toxizitätszentren zusammengestellt. Dies sind Erfahrungswerte, die aus Unfällen oder bewussten Vergiftungen oder Überdosierungen beim Menschen gewonnen wurden.<sup>64</sup> Die für Menschen tödliche Dosis kann nicht aufgrund der LD50-Werte aus Tierversuchen vorhergesagt werden (s. Tabelle). Tierversuche sind in Wirklichkeit sehr schlechte Parameter für Vorhersagen über die Giftigkeit von Medikamenten am Menschen.<sup>41-44</sup> Der Gebrauch von rückblickenden Zusammenhängen wird oft fälschlicherweise mit Vorhersage verwechselt.

Eine klassische Untersuchung von Olson und Kollegen<sup>45</sup> analysierte die Übereinstimmung zwischen Nebenwirkungen, die beim Menschen gefunden wurden mit den Daten, die aus präklinischen Giftigkeitsprüfungen im Tierversuch gewonnen wurden. Ihre Untersuchung betrachtete jedoch nur die Sensitivität (Anm. Empfindlichkeit, Richtig-Positiv-Rate), aber ignorierte die Spezifität (kennzeichnende Eigenschaft, Richtig-Negativ-Rate), womit die Schlussfolgerungen im hohen Masse irrelevant sind für die Vorhersagedebatte.<sup>32</sup> Die Studie wurde vielfach zitiert um Tierversuche als geeignetes Vorhersageinstrument zu rechtfertigen, obwohl Olson<sup>45</sup> klarstellte, dass «diese Untersuchung nicht das Bestreben hatte, die Vorhersagbarkeit für menschliche Ereignisse anhand von präklinischen experimentellen zu ermitteln».

In Ergänzung zu den Herausforderungen durch Unterschiede in der Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung zwischen Spezies, können andere Faktoren die Ergebnisse von Tierversuchen beeinflussen.

Table	Rat LD50	Mouse LD50	Dog LD50	Monkey LD50	Human LD
Acetylsalicylic acid	240 - 320	140 - 200			25
Amphetamine	35	24			
Caffeine	180	537			180
Chlorpromazine	142	135			
Chlorthalidone	800	1000			
Diazepam	302 - 1200	48 - 700	1000	400	71
Flunitrazepam	452	348	> 100	> 50	25
Flunitrazepam	1470 - 2000				20
Insulin	160 - 1200	133			125
Lithium	613	1180			
Nicotine	50	3			0.7
Difenhydramin	250	100			
Paracetamol		500			
Phenobarbital	162	137	85		71
Propofol	400	320			
Sertraline	1400	500	90		
Theophylline	900	300			

LD50 values listed here represent to 50% of the test group of animals. LD values represent Median Lethal Dose (MLD) calculated from acute systemic toxicity. EPA 1985.01.01.010.

Die Laborumgebung ist grundsätzlich stressig für die Tiere. Neben der Käfighaltung, die wenig oder gar keine bereichernde Umgebung bereitstellt, können schon Routineeingriffe zu deutlichen Veränderungen in physiologischen Werten, die mit Stress zusammenhängen, bewirken (z.B. Blutkonzentrationen von Corticosteron oder Zucker, Herzfrequenz und Blutdruck).<sup>46</sup> Während man diese Veränderungen als unbedeutend bei den normalen Medikamententestungen betrachten kann, sind sie sicher von erheblicher Bedeutung,<sup>47</sup> wenn es um Medikamente speziell gegen Stress und ähnliche Zustände geht. Nach Zinberg und Robertson<sup>47</sup> darf der Unterschied zwischen der natürlichen Situation eines Tieres und der künstlichen Laborumgebung nicht unterschätzt werden; dies kann wichtige pharmakologische Effekte verursachen. Einflussfaktoren wie Gruppen- statt Einzelhaltung, Einstreu, Tag-Nacht-Rhythmus und Behandlung durch die Wärter können einen Einfluss auf die Studienresultate haben.<sup>48-50</sup>

## **Evidenzbasierte Psychiatrie**

Evidenzbasierte Medizin hat zum Ziel die besten Erkenntnisse, die nach wissenschaftlichen Gesichtspunkten gewonnen wurden, für die klinische Entscheidungsfindung heranzuziehen. Klinische Forschung ist die Basis der Medizin, während biologische Theorien eine notwendige, aber wechselnden Überbau darstellen.<sup>51</sup> In einer Zeit des menschlichen Genoms und fortgeschrittenen nichtinvasiven Untersuchungsmethoden ist es vielleicht an der Zeit die Bedeutung von Tiermodellen in der modernen Psychiatrie zu untersuchen. Dies wird umso wichtiger, wenn man die Ansicht vertritt, dass die Psychiatrie die einzige medizinische Fachrichtung ist, die versucht eine konzeptionelle Abstraktion, nämlich den menschlichen Geist, in Ergänzung zu Organen und physiologischen Vorgängen zu behandeln.<sup>15</sup> Obwohl molekulare Psychiatrie einige Einblicke in die Mechanismen von Krankheiten des Geistes liefert, bleiben äussere psychosoziale Faktoren, welche das menschliche Verhalten beeinflussen, von ihnen unberücksichtigt.<sup>52</sup>

Einige Forscher rechtfertigen weiterhin den Bedarf für invasive Wahrnehmungsstudien in Tieren (insbesondere nicht-menschliche Primaten) da Untersuchungen an einzelnen Nervenzellen beim Menschen nicht möglich sind.<sup>53,54</sup> Das ist nicht länger der Fall, das jetzt die Aktivität einzelner Nervenzellen bei Parkinson-Patienten mit Tiefenhirnstimulation studiert werden kann oder bei Patienten mit Epilepsie, bei denen Elektroden benutzt werden, um die epileptischen Herde zu identifizieren. Wir müssen uns mit der Tatsache abfinden, dass die Detailliertheit, die in Untersuchungen an Makakengehirn erreicht wurde, wahrscheinlich nicht in Untersuchungen am menschlichen Gehirn erreicht werden wird.<sup>55</sup>

Die gegenwärtigen Trends deuten daraufhin, dass Diagnosestellungen und Behandlungen von psychiatrischen Erkrankungen im 21. Jahrhundert mehr auf einem integrativen Ansatz basieren werden unter Berücksichtigung der wichtigsten genomischen Fortschritte (z.B. Transkriptom des menschlichen Gehirns; Pharmakogenomik in der Medikamentenentwicklung auf dem Weg zu personalisierter Arznei); nichtinvasive Untersuchungstechniken kombiniert mit ethischen pharmakologischen Untersuchungen wie z.B. Pharmako-Magnetoenzephalographie<sup>56,57</sup>; und klinische Beobachtung und andere wichtige auf den Menschen ausgerichtete Methoden.

## **Empathie in der Psychiatrie**

Es ist dringend notwendig die Rolle von Empathie (Anm.: Einfühlungsvermögen) in der Wissenschaft anzuerkennen. Die Berücksichtigung von Empathie als wesentliche Grundlage ist besonders wichtig in der Psychiatrie und Psychologie als Gegenmittel gegen das mechanistisches Krankheitsbild und die Unterschätzung oder sogar Ignoranz von psychologischen und spirituellen Bestandteilen.<sup>15</sup> Bisher waren Tierversuchs-Forscher sehr zurückhaltend jeglichen Einfluss von Empathie in ihre Arbeit einzugestehen aus Angst als vermenschlichend gebrandmarkt zu werden.

Im Gegensatz dazu haben einige Forscher offen ihren moralischen Konflikt erklärt, dem sie sich bei Verwendung von nicht-menschlichen Primaten in ihren Versuchen konfrontiert sahen.<sup>58</sup> Diese Wissenschaftler haben gelegentlich die sehr negativen Auswirkungen durch die Trennung von der Familie, Isolation, Langeweile in Ergänzung zu den Schmerzen und Leiden, welche den Tieren während der Experimente zugefügt wurden, bestätigt.

Mehrere Untersuchungen haben aufgezeigt, dass Säugetierarten, vor allem Schimpansen, ein Selbstempfinden und Selbstbewusstsein haben.<sup>59,60</sup> Dies hat einige Wissenschaftler, besonders die Behavioristen, dazu veranlasst, für diese besonderen Schutz vor Schmerzen, Leiden und Einkerkierung anzuregen.<sup>61</sup> Ausserdem deuten Untersuchungen an anderen Säugetierarten, einschliesslich Mäusen und Ratten, darauf hin, dass diese ebenfalls zur Selbstwahrnehmung fähig sind bis sogar hin zu feineren «menschlichen» Eigenschaften im Zusammenhang

mit Empathie und Gesellschaftsfreude.<sup>62</sup> All diese empirischen Belege weisen darauf hin, dass es notwendig ist ein Paradigma der «höchsten Bedenken in der Wissenschaften» anzunehmen.<sup>63</sup>

## Quellenangaben

1. Bernard C. *An Introduction to the Study of Experimental Medicine*. Greene HC, trans. New York: Macmillan & Co, Ltd; 1927.
2. Waterstradt K. A transitory psychosis occurring twice after isoniazid therapy [in German]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1957;82:1138.
3. Jackson SL. Psychosis due to isoniazid. *Br Med J*. 1957;2:743-746.
4. Charpentier P, Gailliot P, Jacob R, et al. Recherches sur les dimé-thylaminopropyl-N phénothiazines substituées. *Comptes rendus de l'Académie des sciences (Paris)*. 1952;235:59-60.
5. Laborit H, Huguenard P, Alluaume R. Un nouveau stabilisateur végétatif (le 4560 RP). *Presse Med*. 1952;60:206-2088.
6. Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust*. 1949;2:349-352.
7. Sternbach LH. The discovery of Librium. *Agents Actions*. 1972;4:193.
8. Preskorn SH. CNS drug development. Part I: the early period of CNS drugs. *J Psychiatr Pract*. 2010;16:334-339.
9. Preskorn SH. CNS drug development. Part II: advances from the 1960s to the 1990s. *J Psychiatr Pract*. 2010;16:413-415.
10. Senay EC. Toward an animal model of depression: a study of separation behavior in dogs. *J Psychiatr Res*. 1966;4:65-71.
11. McKinney WT Jr, Bunney WE Jr. Animal model of depression. I. Review of evidence: implications for research. *Arch Gen Psychiatry*. 1969;21:240-248.
12. Dinsmoor JA, Bonbright JC Jr, Lilie DR. [A controlled comparison of drug effects on escape from conditioned aversive stimulation \("anxiety"\) and from continuous shock](#). *Psychopharmacologia*. 1971;22:323-332.
13. Bliss EL, Zwanziger J. Brain amines and emotional stress. *J Psychiatr Res*. 1966;4:189-198.
14. Beach FA. Animal models for human sexuality. *Ciba Found Symp*. 1978;(62):113-143.
15. Cohen M. A critique of maternal deprivation experiments on primates. <http://www.mrmcmed.org/mom.html>. Accessed December 19, 2011.
16. [Garcia-Reyero N](#), [Habib T](#), [Pirooznia M](#), et al. Conserved toxic responses across divergent phylogenetic lineages: a meta-analysis of the neurotoxic effects of RDX among multiple species using toxicogenomics. *Ecotoxicology*. 2011;20:580-594.
17. Van Regenmortel MH. Reductionism and complexity in molecular biology. Scientists now have the tools to unravel biological and overcome limitations of reductionism. *EMBO Rep*. 2004;5:1016-1020.
18. Knight, A. Systematic reviews of animal experiments demonstrate poor contributions toward human healthcare. *Rev Recent Clin Trials*. 2008;3:89-96.
19. Knight A, Bailey J, Balcombe J. Animal carcinogenicity studies: implications for the REACH system. *Altern Lab Anim*. 2006;34(suppl 1):139-147.
20. Lindl T, Voelkel M, Kolar R. Animal experiments in biomedical research. An evaluation of the clinical relevance of approved animal experimental projects [in German]. *ALTEX*. 2005;22:143-151.
21. Perel P, Roberts I, Sena E, et al. Comparison of treatment effects between animal experiments and clinical trials: systematic review. *BMJ*. 2006;334:197.
22. Pound P, Ebrahim S, Sandercock P, et al; Reviewing Animal Trials Systematically (RATS) Group. Where is the evidence that animal research benefits humans? *BMJ*. 2004;328:514-517.
23. [Porsolt RD](#), [Bertin A](#), [Jalfre M](#). "Behavioural despair" in rats and mice: strain differences and the effects of imipramine. *Eur J Pharmacol*. 1978;51:291-294.
24. Borsini F, Meli A. Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharmacology (Berl)*. 1988;94:147-160.
25. Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1977;229:327-336.
26. Stein DJ. An animal model of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;48:517-521.
27. Nonneman AJ, Woodruff ML, eds. Animal models and the implications of their use. *Toxin-Induced Models of Neurological Disorders*. New York: Springer; 1994.
28. Rasmussen SA. Genetic studies of obsessive compulsive disorder. In: Hollander E, Zohar J, Marazziti D, Oliver B, eds. *Current Insights in Obsessive Compulsive Disorder*. Chichester, England: John Wiley & Sons; 1994:105-114.
29. Mineka S, Watson D, Clark LA. Comorbidity of anxiety and unipolar mood disorders. *Annu Rev Psychol*.

1998;49:377-412.

30. Church DM, Goodstadt L, Hillier LW, et al; Mouse Genome Sequence Consortium. Lineage-specific biology revealed by a finished genome assembly of the mouse. *PLoS Biol.* 2009;7:e1000112. doi:10.1371/journal.pbio.1000112.
31. Bakshi VP, Kalin NH. Animal models and endophenotypes of anxiety and stress disorders. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. *Neuropsychopharmacology. The Fifth Generation of Progress*. New York: Raven Press/American College of Neuropsychopharmacology; 2002:883- 900.
32. Shanks N, Greek R. *Animal Models in Light of Evolution*. Boca Raton, FL: Brown Walker; 2009.
33. Hirst WD, Abrahamsen B, Blaney FE, et al. Differences in the central nervous system distribution and pharmacology of the mouse 5-hydroxytryptamine-6 receptor compared with rat and human receptors investigated by radioligand binding, site-directed mutagenesis, and molecular modeling. *Mol Pharmacol.* 2003;64:1295-1308.
34. Harlow HF, Dodsworth RO, Harlow MK. Total social isolation in monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1965;54:90-97.
35. Psychiatric Disorders. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). AllPsych Online. <http://allpsych.com/disorders/dsm/html>. Accessed May 4, 2011.
36. Crick F, Jones E. Backwardness of human neuroanatomy. *Nature.* 1993;361:109-110.
37. Kreiman G, Fried I, Koch C. Single-neuron correlates of subjective vision in the human medial temporal lobe. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:8378-8383.
38. de Graaf-Peters VB, Hadders-Algra M. Ontogeny of the human central nervous system: what is happening when? *Early Hum Dev.* 2006;82:257-266.
39. Kreiman G. Single unit approaches to human vision and memory. *Curr Opin Neurobiol.* 2007;17:471-475.
40. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Development Safety Update Report. August 17, 2010.
41. Shanks N, Greek R, Greek J. Are animal models predictive for humans? *Philos Ethics Humanit Med.* 2009;4:2.
42. Suter K. What can be learned from case studies? The company approach. In: Lumley C, Walker S, eds. *Animal Toxicity Studies: Their Relevance for Man*. Lancaster, England: Quay Publishing; 1990:71-78.
43. Fletcher AP. Drug safety tests and subsequent clinical experience. *J R Soc Med.* 1978;71:693-696.
44. Lumley C. Clinical toxicity: could it have been predicted? Pre-marketing experience. In: Lumley C, Walker S, eds. *Animal Toxicity Studies: Their Relevance for Man*. Lancaster, England: Quay Publishing; 1990:49-56.
45. Olson H, Betton G, Robinson D, et al. Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2000;32:56-67.
46. Balcombe JP, Barnard ND, Sandusky C. Laboratory routines cause animal stress. *Contemp Top Lab Anim Sci.* 2004;43:42-51.
47. Zinberg NE, Robertson JA. *Drugs and the Public*. New York: Simon and Schuster; 1972.
48. Hurst JL, West RS. Taming anxiety in laboratory mice. *Nat Methods.* 2010;7:825-826.
49. Longordo F, Fan J, Steimer T, et al. Do mice habituate to “gentle handling?” A comparison of resting behavior, corticosterone levels and synaptic function in handled and undisturbed C57BL/6J mice. *Sleep.* 2011;34:679-681.
50. Nakayasu T, Kato K. Is full physical contact necessary for buffering effects of pair housing on social stress in rats? *Behav Processes.* 2011;86:230-235.
51. Ghaemi SN. *A Clinician’s Guide to Statistics and Epidemiology in Mental Health: Measuring Truth and Uncertainty*. New York: Cambridge University Press; 2009.
52. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science.* 1977;196:129-136.
53. Grinvald A, Hildesheim R. VSDI: a new era in functional imaging of cortical dynamics. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5:874-885.
54. Janssen P, Srivastava S, Ombelet S, Orban GA. Coding of shape and position in macaque lateral intraparietal area. *J Neurosci.* 2008;28:6679-6690.
55. Van Essen DC, Lewis JW, Drury HA, et al. Mapping visual cortex in monkeys and humans using surface-based atlases. *Vision Res.* 2001;41:1359-1378.
56. Oldham MC, Konopka G, Iwamoto K, et al. [Functional organization of the transcriptome in human brain](#). *Nat Neurosci.* 2008;11:1271-1282.
57. [Hall SD](#), [Barnes GR](#), [Furlong PL](#), et al. Neuronal network pharmacodynamics of GABAergic modulation in the human cortex determined using pharmaco-magnetoencephalography. *Hum Brain Mapp.* 2010;31:581-594.
58. Barnes D. The use of nonhuman animals in psychobiological and behavioral research. In: Natelson NB, Cohen MJ, eds. In: *Proceedings from Future Medical Research Without the Use of Animals: Facing the Challenge*; May 15-16, 1990; Tel Aviv, Israel.
59. Gallup GG Jr. Chimpanzees: self-recognition. *Science.* 1970;167: 86-87.
60. Kaneko T, Tomonaga M. The perception of self-agency in chimpanzees (Pan troglodytes). *Proc Biol Sci.* 2011 May 4; [Epub ahead of print].
61. Goodall J. A plea for the chimps. *New York Times Magazine.* May 17, 1987:108-110.

62. Panksepp J. [Neuroevolutionary sources of laughter and social joy: modeling primal human laughter in laboratory rats](#). *Behav Brain Res*. 2007;182:231-244.
63. Panksepp J. Toward a science of ultimate concern. *Conscious Cogn*. 2005;14:22-29.
64. A. Vale, personal communication, 2009

**Tabelle: Vergleich von LD50-Dosen bei Tiermodellen mit letalen Dosen beim Menschen für ausgewählte Medikamente/Wirkstoffe in mg pro kg Körpergewicht**

Medikament/Wirkstoff	LD50 bei Ratten	LD50 bei Mäusen	LD50 bei Hunden	LD50 bei Affen	letale Dosis bei Menschen
Amitryptilin	240-320	140-350			25
Amphetamin	55	24			
Koffein	192	127			192
Chlorpromazin	142	135			
Citalopram	800	1000			
Diazepam	352-1200	48-700	1000	400	71
Fluoxetin	452	248	>100	>50	25
Fluvoxamin	1470-2000				20
Isoniazid	160-1250	133			125
Lithium	613	1190			
Nikotin	50	3			0.7
Orphenadrin	255	100			
Paroxetin		500			
Phenobarbital	162	137	85		71
Propranolol	466	320			
Sertralin	1400	500	80		
Thioridazin	995	385			

LD50 bezeichnet die Dosis, bei der 50% der getesteten Tiergruppe stirbt  
 adaptiert von Ekwall B, Wallum E, Bondesson I. MEIC evaluation of acute systemic toxicity. *ATLA* 1998;26:571-616