

TIERVERSUCHE



AUS KRITISCHER SICHT

Tierversuche aus kritischer Sicht

Christopher Andereg, Dr. med., Dr. phil. II

Kathy Archibald, B.Sc.

Jarrod Bailey, Dr. phil. II

Murry J. Cohen, Dr. med.

Stephen R. Kaufman, Dr. med.

John J. Pippin, Dr. med., F.A.C.C.

© Komitee zur Modernisierung der medizinischen Forschung
[Medical Research Modernization Committee], 2006

Titel der Originalausgabe:

*A Critical Look at Animal Experimentation**Informationen:*

Das Komitee zur Modernisierung der medizinischen Forschung [Medical Research Modernization Committee (MRMC)] ist eine gemeinnützige Organisation zur Gesundheitsförderung, zusammengesetzt aus medizinischen Fachpersonen und Wissenschaftlern, die effiziente, verlässliche und kostengünstige Forschungsmethoden eruieren und fördern. Das MRMC konzentriert sich ausschliesslich auf die wissenschaftlichen Verdienste verschiedener Forschungsansätze, obwohl einige davon zweifellos zu ernsthaften und bedeutenden ethischen Bedenken Anlass geben. Zu den vom MRMC unterstützten Aktivitäten gehören Forschung, Publikationen und Ausbildung von Studenten.

Um zusätzliche Kopien dieser Broschüre kostenlos zu bestellen, für die regelmässige Zustellung von E-Mail-Berichten und/oder für zusätzliche Informationen über Tierversuche, wende man sich an:

- In den USA: *Medical Research Modernization Committee*, P.O. Box 201791, Cleveland, Ohio 44120, USA, Tel./Fax 216-283-6702, E-Mail: stkaufman@mindspring.com, www.mrmcmed.org
- In Grossbritannien: *Europeans for Medical Progress*, P.O. Box 38604, London W13 0YR, UK, Tel./Fax 020 8997 1265, E-Mail: info@curedisease.net, www.curedisease.net
- In der Schweiz: *Verein zur Abschaffung der Tierversuche*, Ostbühlstrasse 32, CH-8038 Zürich, Schweiz, Tel./Fax +41 (0)44 482 73 52, E-Mail: ch.andereg@freesurf.ch, www.animalexperiments.ch

Eine wachsende Zahl von Wissenschaftlern und Klinikern stellt Tierversuche aus medizinischen und wissenschaftlichen Gründen in Frage.¹⁻³ In Grossbritannien z.B. äusserten aufgrund einer im Jahr 2004 durchgeführten Untersuchung von der Organisation Europäer für den medizinischen Fortschritt [Europeans for Medical Progress] 82% der Allgemeinpraktiker «ihre Besorgnis darüber, dass die an Tieren gewonnenen Daten bei Menschen zu falschen Schlüssen führen könnten».⁴ Ein beträchtliches Beweismaterial zeigt, dass Tierversuche unwirksam und unzuverlässig sind, im Gegensatz zu neu entwickelten Methoden, die gültiger und weniger teuer sind als tierexperimentelle Studien.

Historische Auswirkung von Tierversuchen

Die Befürworter von Tierversuchen (Tests, Versuche und «Ausbildungsübungen», welche die Gesundheit von Tieren beeinträchtigen) behaupten, dass diese bei praktisch allen medizinischen Fortschritten eine entscheidende Rolle gespielt hätten.^{5,6} Mehrere Medizinhistoriker sind jedoch der Ansicht, dass Schlüsselerdeckungen in Bereichen wie Herzkrankheiten, Krebs, Immunologie, Anästhesie und Psychiatrie in Tat und Wahrheit durch klinische Forschung, Beobachtung von Patienten und Autopsien an Menschen gemacht wurden.⁷⁻¹⁶

Menschliche Daten wurden traditionell aus dem Blickwinkel von aus nicht menschlichen Tieren gewonnenen Labordaten interpretiert. Dies führte zu unglücklichen medizinischen Folgeerscheinungen. Zum Beispiel hatten prospektive und retrospektive Studien an menschlichen Patienten schon bis zum Jahre 1963 eine starke Wechselwirkung zwischen dem Rauchen von Zigaretten und Lungenkrebs aufgezeigt.^{17,18} Im Gegensatz dazu waren fast alle experimentellen Bemühungen gescheitert, Lungenkrebs in Tieren zu erzeugen. Als Folge davon schrieb Clarence Little, ein führender Tierkrebsforscher: «Der Misserfolg vieler Forscher während einer 50-jährigen Testphase, experimentellen Krebs zu erzeugen, führt – abgesehen von einigen wenigen Fällen – zu schweren Zweifeln, was die Gültigkeit der Zigaretten-Lungenkrebs-Theorie anbelangt.»¹⁹ Da die an Menschen und Tieren gewonnenen Daten sich nicht vereinbaren liessen, misstrauten dieser Forscher und andere den verlässlicheren menschlichen Daten. Als Folge da-

von wurden Gesundheitswarnungen jahrelang verzögert, während Tausende von Menschen an Lungenkrebs starben.

Schon in den frühen 40er Jahren wiesen klinische Untersuchungen an Menschen stark darauf hin, dass Asbest Krebs verursacht. Tierexperimentelle Studien jedoch konnten dies mehrfach nicht bestätigen, und richtige Schutzmassnahmen am Arbeitsplatz wurden in den USA erst Jahrzehnte später getroffen.²⁰ In ähnlicher Weise zeigten Studien an der menschlichen Bevölkerung ein klares Gesundheitsrisiko durch schwache ionisierende Strahlung aus Röntgenuntersuchungen und Atommüll,²¹⁻²⁴ aber widersprüchliche tierexperimentelle Studien zögerten angemessene Warnungen und Vorschriften hinaus.²⁵ Ebenso ist die Verbindung zwischen Alkoholkonsum und Zirrhose bei Menschen unbestreitbar; wiederholte Versuche, durch übermässige Alkoholeinnahme Zirrhose zu erzeugen, scheiterten jedoch bei allen nicht menschlichen Tieren ausser bei Pavianen, wobei selbst diese Daten inkonsistent sind.²⁶

Viele andere wichtige medizinische Fortschritte wurden aufgrund irreführender, aus «Tiermodellen» gewonnenen Informationen hinausgezögert. Das Tiermodell für Kinderlähmung zum Beispiel führte zu einem Fehlverständnis des Mechanismus der Infektion. Studien an Affen wiesen fälschlicherweise darauf hin, dass das Poliovirus über die Lunge statt über den Darm übertragen wird.^{27,28} Diese irrtümliche Annahme führte zu fehlgerichteten Präventivmassnahmen und verzögerte die Entwicklung von Gewebekulturmethoden, die für die Entdeckung eines Impfstoffes entscheidend waren.^{29,30} Während später Affenzellkulturen für die Impfstoffherstellung verwendet wur-



Polio-Opfer in den USA im Jahr 1948. Das Affenmodell für Polio führte die Forscher hinsichtlich des Infektionsmechanismus und klinischen Verlaufs der Krankheit in die Irre und verzögerte damit den Fortschritt in der Bekämpfung von Polio.

den, zeigte die Forschung mit menschlichen Zellkulturen zuerst, dass das Poliovirus auf nicht-neuralem Gewebe kultiviert werden konnte.³¹ In ähnlicher Weise wurde die Entwicklung chirurgischer Massnahmen, um verstopfte Arterien mit patienteneigenen Venen zu ersetzen, durch Experimente an Hunden verhindert, die fälschlicherweise darauf hindeuteten, dass Venen nicht verwendet werden konnten.³² Ebenso wurden Nierentransplantate, die von gesunden Hunden rasch zurückgewiesen wurden, bei menschlichen Patienten viel länger akzeptiert.³³ Wir wissen heute, dass bei Nierenversagen das Immunsystem unterdrückt wird, was die Toleranz gegenüber Fremdgeweben fördert.

Trotzdem befürwortet die Gesellschaft Tierversuche immer noch, vor allem weil viele Leute glauben, dass Tierversuche für die meisten medizinischen Fortschritte entscheidend gewesen seien.³⁴ Wenige stellen sich jedoch die Frage, ob eine solche Forschung für den medizinischen Fortschritt notwendig oder auch nur nützlich gewesen sei.

Tierversuche in der heutigen Zeit

A. Ausgewählte Krankheiten

1. Krebs

1971 initiierte das Nationale Krebsgesetz [National Cancer Act] in den USA einen «Krieg gegen den Krebs», der, wie viele Befürworter voraussagten, den Krebs bis 1976 ausgerottet haben würde. Statt dessen hat sich dieses Multimilliardendollar-Forschungsprojekt als Fehlschlag erwiesen. Die altersadjustierte Krebssterblichkeitsrate stieg während Jahrzehnten bis zu den frühen 90er Jahren steil an,^{35,36} wonach dieser Wert – weitgehend aufgrund reduzierten Rauchens – langsam zu fallen begann.³⁷

Um die weitere Unterstützung für die Krebsforschung zu sichern, die heute allein in den USA zwei Milliarden Dollar jährlich übersteigt, führten Forscher und Regierungsbeamte die Allgemeinheit in die Irre. 1987 fand der oberste amerikanische Rechnungshof [U.S. General Accounting Office] heraus, dass die Statistiken des Nationalen Krebsinstitutes [National Cancer Institute (NCI)]

«das Ausmass des ‹wahren› Fortschritts künstlich aufblähen» und schloss daraus, dass sogar einfache Fünfjahresüberlebensstatistiken manipuliert wurden.³⁸ Zum einen bezeichnete das NCI ein fünfjähriges Überleben als ‹Heilung›, auch wenn der Patient nach Ablauf der Fünfjahresperiode verstarb. Zum anderen behauptete das NCI fälschlicherweise unter Missachtung wohlbekannter statistischer Mängel, dass bei der Therapie gewisser Krebsarten Fortschritte erzielt worden seien.³⁸

Die nach 15 Jahren entmutigenden Forschungsergebnisse kommentierend, erklärte der Epidemiologe und Programmverwalter John C. Bailar III im Jahr 1986: «[Wir] verlieren den Krieg gegen den Krebs. Wenn wir Fortschritte in der Bekämpfung von Krebs erreichen wollen, scheint es notwendig zu sein, dass wir die Forschungsrichtung ändern. Weg von einer Betonung auf die Behandlungsebene, hin zu einer Konzentration auf die Vorbeugungsebene.»³⁹ Mehr als ein Jahrzehnt später stellte Bailar im Jahr 1997 in einem Rückblick über die Krebs-Sterblichkeit nochmals fest: «Die aussichtsreicheren Gebiete liegen bei der Krebsverhütung.»³⁵

Warum verläuft der Fortschritt im Kampf gegen den Krebs nicht parallel zu den aufgewendeten Anstrengungen und dem investierten Geld? Eine Erklärung liegt in der ungerechtfertigten Bevorzugung der tierexperimentellen Forschung. Wichtige genetische,⁴⁰ molekulare,⁴¹ immunologische⁴² und zelluläre⁴³ Unterschiede zwischen Menschen und anderen Tieren verhinderten, dass Tiermodelle als wirksame Mittel bei der Heilung des Krebses dienen konnten. Zum grössten Teil werden Mäuse verwendet, obwohl die eigene Laborzeitschrift der Industrie, *Lab Animal*, zugibt: «Mäuse sind eigentlich schlechte Modelle für die Mehrheit der menschlichen Krebsarten.»⁴⁴ Der führende Krebsforscher Robert Weinberg hat bemerkt: «Die meisten präklinischen [Tier-]Modelle für menschlichen Krebs sind miserabel... Jährlich verschwendet die Pharmaindustrie Hunderte von Millionen von Dollar bei der Verwendung solcher Modelle.»⁴⁵ Gemäss Clifton Leaf, selbst ein Krebs-Überlebender: «Will man verstehen, wo genau der Krieg gegen Krebs falsch gelaufen ist, muss man bei der Maus beginnen.»⁴⁵

2. AIDS

Trotz deren weitverbreiteter Anwendung seit den frühen 80er Jahren haben Tiermodelle nichts Wesentliches zur AIDS-Forschung beigetragen. Während mit schweren kombinierten Immundefizienzen geborene Mäuse, Kaninchen und Affen mit dem AIDS-Virus (HIV) infiziert werden können, entwickelt dennoch keine dieser Tierarten das menschliche AIDS-Syndrom.⁴⁶ Von über 150 Schimpansen, die seit 1984 mit dem HIV infiziert waren, hat nur einer angeblich Symptome entwickelt, welche denjenigen von AIDS ähneln.^{47,48} Sogar AIDS-Forscher räumen ein, dass Schimpansen als Angehörige einer bedrohten Spezies, die selten ein AIDS-ähnliches Syndrom entwickeln, sich kaum als nützliche Tiermodelle für das Verstehen des Infektionsmechanismus und möglicher Behandlungsmittel erweisen dürften.⁴⁹

Andere virusinduzierte Immunitätsmangelsyndrome in nicht menschlichen Tieren wurden als wertvolle Modelle für AIDS angepriesen, doch diese unterscheiden sich deutlich von AIDS in ihrer viralen Struktur, ihren Krankheitssymptomen und dem Fortschreiten der Krankheit.⁵⁰ Eine geeignete Anti-AIDS-Therapie diskutierend, räumte der Tierexperimentator Michael Wyand ein: «Potentielle Antivirale wurden unter Verwendung von *in vitro*-Systemen geprüft, und jene mit akzeptablen Sicherheitsprofilen wurden direkt an Menschen appliziert, mit wenig unterstützenden Wirksamkeitsdaten aus irgendeinem *in vivo*-[Tier]System. Die Gründe dafür sind komplex, beinhalten aber sicher ... die von vielen nachhaltig vertretene Ansicht, dass für die HIV-Infektion von Menschen kein aussagekräftiges Tiermodell besteht.»⁵¹

Die AIDS-Forscherin Margaret Johnston pflichtete dem bei: «HIV/AIDS-[Tier-]Modelle ergaben keine klare Immunitäts-Wechselbeziehung und lieferten auch keine übereinstimmenden Resultate hinsichtlich der potentiellen Wirksamkeit verschiedener Impfansätze.»⁵² Tatsächlich sind seit dem ersten klinischen Versuch an Menschen mit einem HIV-Impfstoff im Jahr 1987 mehr als 100 klinische Versuche vom amerikanischen Nationalen Institut für Allergien und Ansteckende Krankheiten [U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases] bis Mitte 2006 finanziert worden. Doch jeder der mehr als 50 vorbeugenden Impfstoffe und mehr als 30 therapeutischen Impfstoffe gegen HIV/AIDS sind

trotz erfolgreicher Primatenversuche in klinischen Versuchen an Menschen gescheitert.⁵³

Klinische Untersuchungen an Menschen haben das HIV isoliert, den natürlichen Verlauf der Krankheit definiert und Risikofaktoren identifiziert.⁵⁴ *In vitro*-(Zell- und Gewebekultur-)Forschung unter Verwendung menschlicher weisser Blutzellen hat sowohl die Wirksamkeit als auch die Toxizität von Anti-AIDS-Medikamenten, einschliesslich AZT,⁵⁵ 3TC⁵⁶ und Proteaseinhibitoren,⁵⁷ nachgewiesen. Das amerikanische Bundesgesetz schreibt jedoch immer noch irreführende und unzuverlässige Toxizitätstests an Tieren vor.

3. Psychologie und Drogenmissbrauch

«Tiermodelle» in der experimentellen Psychologie, welche Forscher für Verhaltensstudien traditionell schmerzhaften Stimuli aussetzen, wurden stark kritisiert, z.T. aus dem Grund, weil menschliche psychologische Probleme familiäre, soziale und kulturelle Faktoren reflektieren, die in nicht menschlichen Lebewesen nicht simuliert werden können.⁵⁸⁻⁶³ In der Tat lehnen die meisten Psychologen psychologische Tierversuche ab, die Leiden an Tieren verursachen.⁶⁴

Harry Harlows Experimente in den 50er und 60er Jahren mit mütterlichem Liebeszug beinhalteten u.a. die Trennung neugeborener Affen von ihren Müttern und deren Aufzucht in totaler Isolation oder mit «Ersatzmüttern» aus Draht und Stoff. Ihr Schrecken und ihre anschliessende psychische Gestörtheit, so Harlow, demonstrierten die Wichtigkeit des mütterlichen Kontakts. Dies war jedoch in Studien mit Menschen schon überzeugend nachgewiesen worden.⁶⁵⁻⁶⁸

Trotz ihrer konzeptionellen Oberflächlichkeit werden weiterhin zahlreiche Studien mit mütterlichem Liebeszug angestellt, wobei eine Relevanz für die menschliche Entwicklungspsychologie, die Psychopathologie und sogar für Immun- und Hormonfunktionen geltend gemacht wird.⁶⁷⁻⁶⁹

Die experimentelle Psychologie verlässt sich trotz des Ignorierens der Tierversuchsliteratur seitens klinischer Psychologen weiterhin auf schmerzhaftes Forschung an Tieren. Eine Überprüfung zweier Zeitschriften für Klinische Psychologie ergab, dass nur 33 von 4425 Zitaten (0,75%) sich auf tierexperimentelle Studien bezogen.⁷⁰

Tiermodelle für Alkoholismus und andere Drogensüchte sind ähnlich fehlerhaft, da sie entscheidende soziale, erbliche und geistige Faktoren nicht reflektieren können. Der Pharmakologe Vincent Dole räumte ein: «Seit ca. 60 Jahren verabreichen wir Tieren Alkohol, ohne dass diese Versuche zu grundlegenden Einsichten in die Ursachen dieses selbstzerstörerischen Verhaltens oder zu einer überzeugenden Entsprechung pathologischen Trinkens geführt haben.»⁷¹

4. Genetische Krankheiten

Wissenschaftler haben die genetischen Defekte vieler Erbkrankheiten, einschliesslich zystischer Fibrose und familiär bedingten Brustkrebses, aufgespürt. Beim Versuch, diese Krankheiten in Tieren zu «simulieren», benutzen Forscher weitgehend Tiere – meistens Mäuse – mit spontanen oder laborinduzierten genetischen Defekten. Genetische Krankheiten reflektieren jedoch Interaktionen zwischen dem defekten Gen und anderen Genen und der Umgebung. Folglich sind fast alle solchen Modelle daran gescheitert, die wesentlichen Züge analoger menschlicher Bedingungen zu reproduzieren.⁷² Zum Beispiel weisen transgene Mäuse, die Träger desselben Gendefekts sind wie Menschen mit zystischer Fibrose, nicht die Pankreasverstopfungen oder Lungeninfektionen auf, von denen Menschen mit der Krankheit befallen sind,⁷² denn Mäuse und Menschen haben unterschiedliche Stoffwechselverläufe.⁷³

B. Toxizitätstests

Zahlreiche Standardtoxizitätstests mit Tieren wurden von Klinikern und Toxikologen umfassend kritisiert. Der letale Dosis-50-Test (LD₅₀), der bestimmt, wieviel von einem Medikament, einer Chemikalie oder einem Haushaltprodukt benötigt wird, um 50% einer Gruppe von Versuchstieren zu töten, erfordert 60 bis 100 Tiere (gewöhnlich Ratten und Mäuse), von denen die meisten grosses Leiden erdulden. Aufgrund der Schwierigkeiten, die Resultate auf den Menschen zu übertragen, ist der Test höchst unzuverlässig.⁷⁴ Ferner erhält man bei Laborversuchen mit denselben Testsubstanzen oft sehr ungleiche Daten, da solche Variablen wie Alter, Geschlecht, Gewicht und Stamm der Tiere eine wesentliche



Die aus dem LD₅₀-Test gewonnenen Resultate sind höchst unzuverlässig.

Giftigkeit unzuverlässig sind.⁸⁰ Menschen und Kaninchen unterscheiden sich in der Struktur ihres Augenlids und der Hornhaut wie auch in der Art und Weise der Tränenproduktion. Bei einem Vergleich zwischen Kaninchen- und menschlichen Daten hinsichtlich der Dauer von Augenentzündungen nach Aussetzung 14 Haushaltsprodukten gegenüber unterschieden sich ihre Daten in der Tat um einen Faktor von 18 zu 250.⁸¹ Eine Serie von *in vitro*-Tests wäre weniger teuer und wahrscheinlich viel genauer als der Draizetest.^{75,82}

Tierversuche für krebserregende Substanzen, die im Allgemeinen Nagetiere verwenden, sind ebenfalls notorisch unzuverlässig. Bei der Anwendung solcher Versuche auf dem Gebiet der menschlichen Krebsursacheforschung haben Lester Lave et al. entdeckt, dass die falsche Positivrate von Nagerversuchen bis zu 95 % beträgt.⁸³ Die Autoren stellten fest: «Die an Nagern über deren gesamter Lebensdauer gemachten Tierversuche, welche bei der Erforschung menschlicher Karzinogenen verwendet werden, sind teuer, zeitraubend und erzielen ungenaue Resultate.» Über die gewaltigen Kosten dieser Forschung wurde vor kurzem in einer Studie berichtet, die mehr als 500 Nager-Karzinogenstudien

Auswirkung auf die Resultate haben können.^{75,76} *In vitro*-Tests sind validiert worden, um den LD₅₀-Test zu ersetzen,⁷⁶⁻⁷⁸ der 2002 von den Test-Richtlinien der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung [Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD)] gestrichen worden ist.⁷⁹

Der Draize-Augenreiztest, bei dem unbetäubten Kaninchen reizende Substanzen auf die Augen verabreicht werden, liefert Resultate, die in sich für eine Voraussage der auf den Menschen zutreffenden

untersuchte und zum Schluss kam, dass solche Studien wissenschaftlich ungültig und fiskalisch unhaltbar sind.⁸⁴

Eine Kombination von *in vitro*-Tests liefert Daten, die sich vorteilhaft von bestehenden Krebsanfälligkeits-Datenbanken abheben und viel weniger kosten als Tierversuche.⁸⁵ In den späten 80er Jahren entwickelte das amerikanische Nationale Krebsinstitut [National Cancer Institute (NCI)] eine Versuchsreihe mit 59 menschlichen Krebszell-Linien zwecks Überprüfung von Substanzen bezüglich deren Antikrebswirksamkeit, da es «mit der Leistung von früheren *in vivo*-Tests [tierischen Krebsstudien] unzufrieden war».⁸⁶ 1990 ersetzte diese Versuchsreihe Tierversuche beim NCI. Zeitgleich hat das NCI auch eine Versuchsreihe mit ungefähr 100 menschlichen Zell-Linien erstellt, um Substanzen für deren Karzinogenität zu testen.⁸⁷

Tierversuche für Teratogene (Arzneimittel und Chemikalien, die Missbildungen beim ungeborenen Kind verursachen) sind genauso irreführend und unzuverlässig. Dr. Jarrod Bailey et al. haben eine umfangreiche Studie gemacht, welche die Ergebnisse von Tierversuchen untersuchte, die für 1396 verschiedene Substanzen gemacht wurden. Aus denjenigen Substanzen, die bekanntlich Missbildungen beim ungeborenen Kind verursachen, wurde fast die Hälfte davon in Tierversuchen als unschädlich eingestuft. Umgekehrt, aus denjenigen Substanzen, die für Menschen bekanntlich unschädlich sind, wurde fast die Hälfte davon in Tierversuchen als gefährlich eingestuft. Und fast ein Drittel der geprüften Substanzen ergaben unterschiedliche Resultate, je nachdem, welche Tierspezies dafür benutzt wurde.⁸⁸ Bei schwangeren Tieren erhöhen die Unterschiede in der physiologischen Struktur, Funktion und Biochemie der Plazenta die üblichen Unterschiede in der Absorption, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung von Arzneimitteln und Chemikalien, welche zwischen den Spezies bereits existieren. Zuverlässige Voraussagen über deren Wirkung bei schwangeren Frauen sind deshalb unmöglich.⁸⁸

Daten, die aus *in vitro*-Tests stammen, wie z. B. der embryonale Stammzell-Test, die Ganz-Embryo-Kultur sowie der Micromass-Test, sind wesentlich zuverlässiger, aussagekräftiger und viel günstiger als Teratogenitätsprüfungen an Tieren. Obwohl solche *in vitro*-Tests zurzeit tierische Zellen und Embryonen verwenden

(was die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen erschwert), dürften zukünftig die Fortschritte in der menschlichen Zellkulturtechnologie es erlauben, eine viel nähere *in vitro*-Schätzung der Teratogenität in Menschen zu eruieren.⁸⁸

C. Medizinische Ausbildung

Tierlabors sind überflüssig, wenn es darum geht, Medizinstudenten biologische und medizinische Prinzipien und Fähigkeiten beizubringen, und 85 % der amerikanischen und kanadischen Medizinfakultäten haben solche Tierlabors bereits aus ihrem pädagogischen Lehrplan entfernt.⁸⁹ Wirksame alternative Lehrmethoden schliessen Vorträge, schriftliche Unterrichtsmaterialien, Videos und interaktive virtuelle Realitätsprogramme, Mentoren bei Patienten-Begegnungen, Teilnahme an chirurgischen Eingriffen, sowie realistische und programmierbare interaktive Patientensimulatoren ein. Vergleichsstudien über die Simulationstechnologien für die vielfältigen Aspekte einer medizinischen Ausbildung (z. B. Anatomie, Physiologie, Pharmakologie, chirurgische Handfertigkeiten, Trauma-Management und invasive Verfahren) haben immer wieder vorzügliche Lernergebnisse, weniger Komplikationen bei Patienten, höhere Akzeptanz seitens der Praktikanten und einen effizienteren Gebrauch von Schulungszeit und Ressourcen ergeben.⁹⁰⁻⁹⁹

Ein weiterer Beweis für den entstehenden Vorrang eines simulations-basierten medizinischen Ausbildungsweges ist dessen Unterstützung von der amerikanischen Fachhochschule für Chirurgen [American College of Surgeons (ACS)] und deren Einführung des TraumaMan[®]-Simulators als Ersatz für Tierversuche und Versuche an menschlichen Kadavern für ihr «Advanced Trauma Life Support (ATLS)»-Programm. Ausserdem hat die ACS im Jahr 2006 nicht nur eine umfassende Bildungsreform eingeführt, die eine breite Vielfalt von Simulatoren zwecks Eliminierung von Tierversuchen in den eigenen Konferenzen und Bildungsprogrammen beinhaltet; sie hat auch das amtlich anerkannte Bildungsinstitut-Programm [Accredited Education Institutes] geschaffen, um das gleiche Ziel in den Chirurgie-Ausbildungsprogrammen zu erreichen.¹⁰⁰

Wissenschaftliche Beschränkungen von Tiermodellen

Tierexperimentelle Studien können Hypothesen über die menschliche Physiologie oder Pathologie weder bestätigen noch widerlegen; die klinische Untersuchung am Menschen ist die einzige Art, wie solche Hypothesen geprüft werden können. Bestenfalls können Tierversuche zu neuen Hypothesen anregen, die für den Menschen relevant sein könnten.^{101,102} Es gibt aber zahllose andere, weit überlegene Arten, neue Hypothesen abzuleiten.^{2,101}

Wie wertvoll sind Tierversuche? Die Durchsicht von zehn zufällig ausgewählten Tiermodellen menschlicher Krankheiten durch das Komitee zur Modernisierung der medizinischen Forschung (MRMC) ergab keine wichtigen Beiträge für die menschliche Gesundheit.¹⁰³ Obwohl den in Tieren künstlich erzeugten Zuständen Namen analog den zu simulierenden menschlichen Krankheiten gegeben wurden, unterschieden sie sich in Ursache wie klinischem Verlauf wesentlich von ihren menschlichen «Gegenstücken». Auch fand die Studie, dass Behandlungen, die bei Tieren wirksam waren, bei menschlichen Patienten nur geringe Wirkung zeigten oder zu übermässigen Nebenwirkungen neigten.¹⁰³ Wenn MRMC-Ärzte spezifische tierexperimentelle Projekte bewerten, finden sie durchweg, wenn überhaupt, nur eine geringe Relevanz für das Verständnis oder die Behandlung menschlicher Krankheiten.¹⁰⁴⁻¹¹⁰

Die Nachprüfungen des MRMC ergaben, dass Forscher aufgrund dieser Diskrepanz zwischen Tiermodellen und menschlichen Krankheiten dazu neigen, jene Aspekte des Zustandes von Tieren zu untersuchen, die den Merkmalen der menschlichen Krankheit ähneln. Dabei werden im Allgemeinen fundamentale anatomische, physiologische und pathologische Unterschiede gar nicht beachtet oder bewusst ignoriert. Da die meisten Krankheitsprozesse systemweite Auswirkungen haben und viele interagierende Faktoren beinhalten, wird die Konzentration auf lediglich einen Aspekt einer Krankheit der tatsächlichen Komplexität biologischer Organismen nicht gerecht.

Im Gegensatz zur klinischen Untersuchung von Menschen schliessen Tierversuche Manipulationen von künstlich induzierten Zuständen ein. Ferner setzt die höchst unnatürliche

Laborumgebung die Tiere unweigerlich unter Stress, der sich durch die Veränderung von Puls, Blutdruck, Hormonniveaus, immunologischen Aktivitäten und Myriaden anderer Funktionen auf den ganzen Organismus auswirkt.^{111,112} Tatsächlich widerspiegeln viele «Laborentdeckungen» die blosse künstliche Wirklichkeit des Labors.^{10,113-119}

Zum Beispiel hat das aus unnatürlich induzierten Hirnschlägen bei Tieren gewonnene «Kunstprodukt» Forscher wiederholt in die Irre geführt.^{117,120} Macleod et al. haben über 4000 Studien berichtet, die sich mit der Wirksamkeit von mehr als 700 Arzneimitteln in Tiermodellen für Schlaganfälle befassten.¹²¹ Ungefähr 150 dieser Arzneimittel zeigten keinerlei Vorteile, als sie später in klinischen Versuchen an Menschen geprüft wurden.¹²² Einzig der rekombinante menschliche Gewebefibrinogenaktivator [rt-PA], welcher innert drei Stunden nach einem Schlaganfall verabreicht wird, vermochte die Symptome zu reduzieren; dieser wurde aber mit zehnmal so vielen intrazerebralen Blutungen in Verbindung gebracht und hat auch die Überlebenschancen nicht erhöht.¹²³ David Wiebers et al. folgerten: «Die Antworten auf viele unserer Fragen hinsichtlich der darunterliegenden Pathophysiologie und der Behandlung von Schlaganfällen liegen letztendlich nicht in weiteren Versuchen, die menschliche Situation an Tieren zu perfektionieren, sondern in der Entwicklung von Techniken, die es uns ermöglichen, den physiologischen Stoffwechsel, die Pathophysiologie und die anatomischen Bilddetails an lebendigen Menschen zu studieren.»¹¹⁷

Seit 1990 sind weltweit mehrere hundert Gentherapien, die in Tierversuchen erfolgreich getestet wurden, an Tausenden von Patienten geprüft worden. Doch nur eine Gentherapie scheint erfolgreich gewesen zu sein, und zwar die, welche für Kinder mit der schweren Immunschwächekrankheit X-SCID bestimmt ist. Von den zehn erfolgreich behandelten Kindern haben jedoch drei Leukämie entwickelt, und eines davon ist daran gestorben. Diese Nebenwirkung wurde in Tierversuchen nicht vorausgesagt und hat die amerikanische Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration (FDA) im Jahr 2005 veranlasst, mehrere Gentherapie-Versuche an Menschen zu stoppen.^{124,125} Ähnliches geschah bei einer hochgepriesenen Gentherapie, welche Hunde

mit Hämophilie geheilt hat; diese wurde im Jahr 2004 eingestellt wegen «Sicherheitsproblemen», inklusive Leberschäden, «in den klinischen Versuchen an Menschen, die in Tierversuchen nicht vorausgesagt wurden».^{126,127}

Tierversuche führen häufig auf falsche Fährten.¹²⁸ Milrinon steigerte die Überlebensrate von Ratten mit künstlich induziertem Herzversagen, aber bei Menschen, die dieses Medikament einnahmen, führte dies zu einer 30 %-igen Zunahme der Sterblichkeit.¹²⁹ Fialuridin schien bei Tierversuchen sicher zu sein, verursachte aber bei 7 von 15 Menschen, die dieses Medikament einnahmen, Leberversagen; fünf von ihnen starben und zwei benötigten eine Lebertransplantation.¹³⁰ Tierexperimentelle Studien waren nicht in der Lage, gefährliche Herzklappenfehler vorauszusagen, die sich bei Menschen durch Einnahme der Schlankheitsmittel Fenfluramin und Dexfenfluramin zeigten.¹³¹

Hormonersatz-Therapie hat das Risiko bei Frauen, Herzkrankheiten, Brustkrebs und Schlaganfall zu bekommen, erhöht, obwohl Experimente mit Mäusen, Kaninchen, Schweinen und Affen das Gegenteil vorausgesagt hatten.¹³² Das breitverordnete Arthritis-Schmerzmittel Vioxx hatte ursprünglich in Tierversuchen den Eindruck hinterlassen, sicher und sogar nützlich für das Herz zu sein. Doch im Jahr 2004 wurde es vom globalen Markt zurückgezogen, nachdem es weltweit schätzungsweise 320 000 Herzinfarkte, Schlaganfälle und Fälle von Herzversagen verursacht hat, 140 000 davon tödlich.¹³³ David Graham, der stellvertretende Direktor für Wissenschaft und Medizin in der Arzneimittel-Sicherheitsabteilung der FDA, hat Vioxx als «die grösste einzelne Arzneysicherheitskatastrophe in der Geschichte dieses Landes [USA] oder der Welt» bezeichnet.¹³⁴ Tierversuche haben auch nicht voraussagen können, dass einige Männer durch die Einnahme des populären Impotenzmittels Viagra teilweise oder total blind wurden.^{135,136} Trotz obligatorischer, umfangreicher Tierversuche sind schwerwiegende Medikamentennebenwirkungen weiterhin die fünfthäufigste Todesursache in den USA, wo sie für mehr als 100 000 Todesfälle pro Jahr verantwortlich sind.¹³⁷

Im März 2006 hat in London ein neues entzündungshemmendes Mittel, nämlich TGN1412, katastrophale Reaktionen ausgelöst, inklusive Multiorganversagen bei allen sechs Testpersonen während

klinischer Tests der Phase 1, und dies trotz «Sicherheitsbeweis» durch Affenversuche, in denen die Tiere mit einer 500-fach höheren Dosierung behandelt wurden als beim Menschen. Viele Kommentatoren haben bemerkt, dass die Tierversuche zu einer Scheinsicherheit führten. Dieses Ereignis hat dazu geführt, dass Stimmen laut wurden, welche eine Änderung der Bedingungen für Arzneimittelprüfungen und der Gestaltung von klinischen Tests fordern.¹³⁸

Bei Tierversuchen zum Ermitteln der Karzinogenität des künstlichen Süsstoffs Saccharin entsprach die an Ratten gewichtsabhängig verabreichte tägliche Saccharin-Dosis dem Konsum eines Menschen von ungefähr 1100 Büchsen mit Saccharin versetzten Sodawassers. Eine solch massive Dosierung allein kann selbst zu Krebs führen, unabhängig von der tatsächlichen Karzinogenität einer Substanz in dem für Menschen typischen Aufnahmeniveau.¹¹⁶ Die Übertragung solcher Daten auf den Menschen wird weiter kompliziert durch die Beobachtung, dass Saccharin-induzierter Blasenkrebs sich nur bei männlichen Ratten zeigte. Später fand man heraus, dass männliche Ratten ein bestimmtes Protein in grösserer Menge besaßen als weibliche Ratten (bei Menschen fehlt es ganz). Dieses Protein interagiert mit Saccharin, um in der Blase der männlichen Ratten Reizkristalle zu bilden, die wiederum zu Krebs führten. Die Tatsache, dass einige Ratten Krebs entwickelten, klärte nicht (und kann es auch nicht), ob Saccharin bei Menschen Krebs verursacht oder nicht.¹³⁹

Ähnlich geht es mit dem künstlichen Süsstoff Aspartam. Trotz fast 40 Jahre menschlichen Gebrauchs, seiner Verwendung in mehr als 9000 Essens- und Getränke-Produkten und der Irrelevanz von Tierversuchen für den Menschen, wird Aspartam immer noch an Tieren getestet, und die Kontrollbehörden evaluieren nach wie vor die Resultate von solchen Studien. In jüngster Zeit hat eine im Jahr 2005 durchgeführte italienische Studie, in der 1800 Ratten mit Aspartam gefüttert wurden, ein erhöhtes Risiko für Lymphknotenerkrankungen und Leukämie in Ratten ergeben – aber nur bei den Weibchen.¹⁴⁰ Die Ergebnisse einer späteren epidemiologischen Studie des NCI mit der Beteiligung von 340 045 Männern und 226 945 Frauen, die 2006 an der Versammlung der amerikanischen Vereinigung für Krebsforschung [American

Association for Cancer Research] bekanntgegeben wurden, widerlegten die Testergebnisse der Rattenversuche.¹⁴¹ Obwohl männliche Ratten Blasenkrebs von Saccharin und weibliche Ratten Lymphknotenkrebs und Leukämie von Aspartam bekamen, hat man also kein Krebsrisiko für Menschen beider Geschlechter von den beiden Süsstoffen gefunden.

Wissenschaftler sind sich bewusst, dass sogar unter den Menschen das Geschlecht, die ethnische Zugehörigkeit, das Alter und die Gesundheit die Wirkung von Medikamenten stark beeinflussen können.^{142,143} Das wahrscheinlich eindrucksvollste Beispiel von spezifischen Arzneimittelwirkungen ist die Demonstration, dass sogar menschliche monozygotische (eineiige) Zwillinge unterschiedlich auf Arzneimittel reagieren und dass solche Reaktionsunterschiede mit zunehmendem Alter noch deutlicher werden.¹⁴⁴ Offensichtlich ist die Übertragung von Daten zwischen verschiedenen Spezies noch viel gefährlicher als innerhalb der gleichen Gattung. Tatsächlich scheitern laut der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA nicht weniger als 92 % aller Arzneimittel, die in Tierversuchen als sicher und therapeutisch wirksam befunden wurden, in klinischen Versuchen an Menschen wegen ihrer Toxizität und/oder Unwirksamkeit und werden deshalb nicht bewilligt.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ Ausserdem muss mehr als die Hälfte der verbleibenden 8 % der Arzneimittel, die von der FDA bewilligt werden, später zurückgezogen oder deren Beipackzettel ergänzt werden wegen ernsthafter unerwarteter Nebenwirkungen.¹⁴⁸

Risiken der tierexperimentellen Forschung

Abgesehen von der Verschwendung beschränkter Geldmittel und dem Erzielen irreführender Resultate werfen Tierversuche für den Menschen ernsthafte Risiken auf. Die Geisteshaltung, dass wissenschaftliche Erkenntnis dazu berechtige und es auch erfordere, unschuldige Lebewesen zu schädigen, stellt eine Gefahr für alle verletzlichen Wesen dar. Sogar nachdem sich die Welt über die grausamen Experimente an Gefangenen durch die Nazis und die Japaner entsetzt hatte, weigerten sich amerikanische Forscher, syphilitische afro-amerikanische Männer zu behandeln, um den natürlichen Verlauf der Krankheit zu studieren;¹⁴⁹ sie haben absichtlich

Studenten und Minderheiten giftigen Chemikalien ausgesetzt, um die sicheren Grenzwerte von Pestiziden festzulegen;¹⁵⁰ sie haben absichtlich Tausende von nichtsahnenden Zivilisten tödlichen Bakterien ausgesetzt, um biologische Kriegsführung zu testen;¹⁵¹ sie injizierten Pflegeheimpatienten Krebszellen;¹⁴⁹ sie unterzogen ahnungslose Patienten gefährlichen Strahlungsexperimenten;¹⁵² und sie transplantierten, ohne jegliche Chancen auf Erfolg, nicht menschliche Organe von Primaten und Schweinen in die Körper von Kindern, Chronischkranken und verarmten Menschen.¹⁵³ Der Psychiater Robert Jay Lifton folgert, dass die Mentalität einer «Wissenschaft um jeden Preis» die medizinische Rechtfertigung für den Holocaust geliefert haben mag.¹⁵⁴

Ausserdem wurden Menschen durch die tierexperimentelle Forschung einer grossen Vielfalt von tödlichen nicht menschlichen Primatenviren ausgesetzt. Ca. 16 Laborarbeiter wurden durch das Marburg-Virus und andere Affenviren getötet, und in amerikanischen Affenkolonien kam es zu zwei Ausbrüchen der Ebola-Krankheit.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ Aus Affennierenzellen gewonnene Polioimpfstoffe setzten Millionen Amerikaner dem Affenvirus 40 aus, der menschliche Zellen *in vitro* bösartig verändert und bei mehreren menschlichen Krebsarten gefunden wurde.¹⁵⁸ Die offensichtliche Gefährdung der öffentlichen Gesundheit missachtend, transplantierten Forscher Pavian-Knochenmarkszellen in den Körper eines AIDS-Patienten. Das Experiment war nicht erfolgreich;¹⁵⁹ ausserdem wurde möglicherweise eine grosse Anzahl Pavianviren, die der Patient auf andere Menschen hätte übertragen können, dem Knochenmark beigemischt. In der Tat mögen Tierversuche die AIDS-Epidemie ausgelöst haben. HIV-1, das Haupt-AIDS-Virus, unterscheidet sich markant von allen anderen in der Natur gefundenen Viren, und es existiert Beweismaterial, dass AIDS entweder durch die Herstellung des Polioimpfstoffes unter Verwendung von Affengewebe^{160,161} oder durch Manipulationen in amerikanischen Laboratorien entstand, wo in den frühen 70er Jahren HIV-ähnliche Viren in der Krebs- und biologischen Waffenforschung produziert wurden.¹⁶²

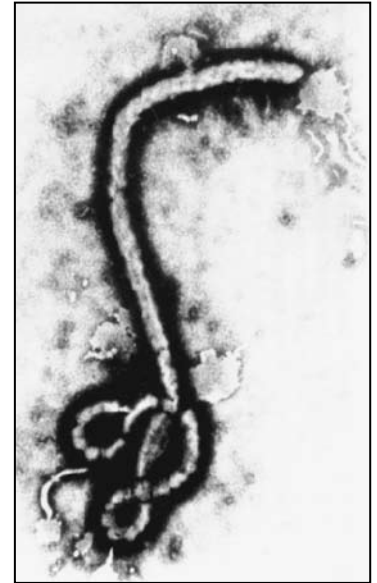
Unfähig, aus der AIDS-Epidemie zu lernen, unterstützen viele Entscheidungsträger und industrielle Interessenkreise Organtransplantationen vom Tier (von Schweinen und Primaten) auf

den Menschen, die unter dem Namen Xenotransplantationen bekannt sind. Diese schlugen in der Vergangenheit fehl und werden aufgrund der Gewebeabstossung, der Unmöglichkeit, tierisches Gewebe auf unbekannte Krankheitserreger hin zu überprüfen, und wegen der unerschwinglichen Kosten wohl weiterhin fehlschlagen.¹⁶³⁻¹⁶⁵

Damit verwandt ist das rasch wachsende Feld genetischer Manipulationen; u.a. wird dabei tierischen Zellen genetisches Material injiziert, um die Wachstumsmuster der Tiere zu verändern oder um die Tiere anzuregen, menschliche Proteine in ihrer Milch, ihrem Fleisch oder ihrem Urin zu produzieren. Die Ernte solcher Proteine stellt ernsthafte Gesundheitsrisiken für den Menschen dar, wie die Gefährdung durch Krankheitserreger (Viren, Prionen und andere Mikroorganismen)^{166,167} oder die Entwicklung von bösartigen Geschwüren,^{168,169} allergischen Reaktionen¹⁷⁰ oder antibiotischer Resistenz.¹⁷¹ Diese Bedenken trugen zum Verbot des rBGH, eines genetisch hergestellten Rinderwachstumshormons zur Erhöhung der Milchproduktion bei Kühen, durch die EU bei.¹⁷²

Die Wichtigkeit der klinischen Forschung

Typischerweise beginnt eine medizinische Entdeckung mit einer klinischen Beobachtung,^{9,10} die Tierexperimentatoren dann mit künstlich erzeugten Bedingungen in Labortieren nachzuahmen versuchen.⁷ Diese Forscher neigen dazu, tierische Daten



Menschliche Kontaktnahme mit tierischem Gewebe aus Xenotransplantationen könnte Epidemien aus tödlichen Viren wie dem Ebola-Virus auslösen.

hervorzuheben, die mit der vorangehenden klinischen Erkenntnis in Einklang stehen, wohingegen widersprüchliche tierische Daten (die gewöhnlich umfangreich sind) mit Vorbehalt aufgenommen oder ignoriert werden. Obwohl die Anhänger von Tierversuchen gewohnheitsmässig Entdeckungen für sich in Anspruch nehmen, die in Wirklichkeit in einem klinischen Kontext gemacht wurden,⁷ haben viele Kliniker die primäre Rolle der auf den Menschen bezogenen klinischen Forschung anerkannt. Die Geschichte der Hepatitis überblickend, schloss der Arzt Paul Beeson: «Der Fortschritt im Verständnis und der Behandlung menschlicher Krankheiten muss mit Studien am Menschen beginnen und enden... Obwohl Hepatitis ein fast «reines» Beispiel eines Fortschritts durch Studium am Menschen ist, ist dies keineswegs unüblich; tatsächlich ist es eher die Regel. Um andere Beispiele anzuführen: Blinddarmenzündung, rheumatisches Fieber, Typhus, Colitis ulcerosa und Nebenschilddrüsenüberfunktion.»¹¹

In ähnlicher Weise basierten Schlüsselentdeckungen auf den Gebieten der Immunologie,¹² Anästhesie,¹³ der Ersten Hilfe,¹⁷³ des Alkoholismus^{71,174} und der Psychopharmakologie^{175,176} vor allem auf klinischer Forschung und klinischen Untersuchungen an Menschen. Ausserdem ist die klinische Forschung das einzige Mittel, wodurch eine effektive öffentliche Gesundheitserziehung und Präventionsprogramme entwickelt und evaluiert werden können.

Nicht tierische Methoden

In der Wissenschaft gibt es immer viele Wege, eine gegebene Frage anzugehen. Tierversuche sind im Allgemeinen weniger effizient und verlässlich als viele nicht tierische Methoden, wovon:

1. Epidemiologie (Studien an der menschlichen Bevölkerung)

Die medizinische Forschung hat stets versucht, die grundlegenden Ursachen menschlicher Krankheiten zu identifizieren, um wirksame Präventiv- und therapeutische Massnahmen zu entwickeln. Im Gegensatz zu künstlichen Tiermodellbedingungen, die sich im Allgemeinen von menschlichen Bedingungen in Ursache und Mechanismus unterscheiden, haben sich Studien an der mensch-

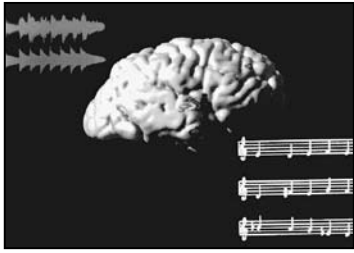
lichen Bevölkerung als fruchtbar erwiesen. Zum Beispiel geht die für Präventionstechniken so wichtige Identifikation der Hauptrisikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie das Rauchen, ein erhöhtes Cholesterin und hoher Blutdruck auf epidemiologische Studien zurück.¹⁷⁷ In ähnlicher Weise haben Bevölkerungsstudien gezeigt, dass das bereits in jüngeren Jahren anhaltende Rauchen von Zigaretten altersbedingte Sterblichkeitsraten verdreifacht, dass aber das Aufgeben des Rauchens im Alter von 50 die Gefahr zur Hälfte reduziert, und das Aufgeben im Alter von 30 die Gefahr fast vollständig eliminiert.¹⁷⁸

Das Potential der Epidemiologie wird illustriert durch das wachsende Gebiet der Molekularepidemiologie. Forscher können Zell- und Molekularcharakteristiken von Personen, die an Krebs oder Geburtsfehlern leiden, analysieren und dadurch Licht in die Mechanismen und Ursachen von DNS-Schäden bringen und zu wirksamen Vorbeuge- und Behandlungsmassnahmen anregen.¹⁷⁹

2. Studien an Patienten

Die Hauptquelle des medizinischen Wissens war schon immer das direkte Studium menschlicher Krankheiten durch die sorgfältige Beobachtung menschlicher Patienten. Beispielsweise hat der Kardiologe Dean Ornish nachgewiesen, dass eine fettarme vegetarische Ernährungsweise, das Aufgeben des Rauchens und Stressmanagement Herzkrankheiten rückgängig machen können.¹⁸⁰ In ähnlicher Weise hat Caldwell Esselstyn gezeigt, dass das Senken der Cholesterinwerte in Kombination mit pflanzenbasierter Ernährungsweise und Medikamenten bei Bedarf Herzkrankheiten zum Stillstand bringt und oft sogar rückgängig macht.¹⁸¹ Henry Heimlich verliess sich zur Entwicklung von Techniken und Operationen, die Tausende von Menschenleben gerettet haben, einschliesslich des Heimlich-Manövers für Erstickungs- und Ertrinkungsopfer, der Heimlich-Operation zum Ersetzen der Speiseröhre (Halssonde) und des Heimlich-Ventils für Thoraxdrainagen,^{173,182} ausschliesslich auf klinische Untersuchungen an Menschen.

Moderne, nicht-invasive Bildgeber wie CAT-, MRI-, PET- und SPECT-Scanner haben die klinische Forschung revolutioniert.¹⁸³⁻¹⁸⁶ Diese Geräte erlauben die laufende Beurteilung von



Bilder aus Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Verfahren können Gehirnregionen in verschiedenen Funktionsumständen sichtbar machen, in diesem Fall einer untersuchten Person beim Hören von bekannter Musik.

Krankheitsbildern in lebenden menschlichen Patienten und haben das medizinische Wissen beträchtlich erweitert.

3. Autopsien und Biopsien

Die Autopsierate in den USA und Europa ist, sehr zum Missfallen klinischer Forscher, die den Wert dieses traditionellen Forschungswerkzeugs anerkennen, ständig am Sinken.^{187,188} Autopsien waren für unser heutiges Verständnis vieler Krankheiten, einschliesslich Herzkrankheiten,¹⁸⁷ Blinddarmentzündung,¹⁸⁷ Diabetes^{189,190} und Alzheimer,¹⁰⁴ von entscheidender Bedeutung. Obwohl sich die Nützlichkeit von Autopsien im Allgemeinen auf das Endstadium von Krankheiten beschränkt, können Biopsien Informationen zu anderen Krankheitsstadien liefern. Diagnostische Nadel- und endoskopische Biopsien erlauben oft eine sichere Beschaffung menschlicher Gewebe von lebenden Patienten. Beispielsweise konnte durch endoskopische Biopsien nachgewiesen werden, dass sich Dickdarmkrebs aus gutartigen Tumoren, den sog. Adenomen, entwickelt. Im Gegensatz dazu scheint Dickdarmkrebs in einem der führenden Tiermodelle diese Adenom-zu-Karzinom-Entwicklung nicht aufzuweisen.^{191,192} Kleine Hautbiopsien (mit intakten Kapillaren) können als Werkzeuge vor oder während klinischer Versuche mit neuen Arzneimitteln verwendet werden und hätten zum Beispiel vor der Vermarktung von Vioxx deren kardiovaskuläre Risiken enthüllt.¹⁹³

4. Post-Marketing-Evaluation

Dank neuer Computertechniken ist es heute möglich, detaillierte und umfassende Aufzeichnungen von Medikamentennebenwirkungen zu führen.¹⁹⁴ Eine aus Post-Marketing-Evaluationsmassnahmen abgeleitete zentrale Datenbank mit solchen Informationen ermög-

licht eine rasche Identifikation von gefährlichen Medikamenten.¹⁹⁵ Ein solches Datensystem würde auch die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass unerwartete nützliche Medikamentennebenwirkungen erkannt würden. Tatsächlich wurden die Antikrebseigenschaften von solchen Medikamenten wie Prednison,¹⁹⁶ Stickstoffsengas¹⁹⁷ und Aktinomyzin D,¹⁹⁸ die beruhigende Wirkung von Chlorpromazin¹⁹⁹ und der stimmungshobende Effekt von MAO-Inhibitoren²⁰⁰ sowie trizyklische Antidepressiva²⁰¹ durchwegs durch klinische Beobachtungen von Nebenwirkungen entdeckt.

5. Andere nicht tierische Methoden

Zwischen Mitte der 50er Jahre und Mitte der 80er Jahre überprüfte das NCI 400 000 Chemikalien als mögliche Antikrebssubstanzen, meistens an Mäusen, die man an Leukämie erkranken liess.²⁰² Die wenigen Substanzen, die sich gegen Mausleukämie als wirksam erwiesen, hatten auf die für den Menschen wichtigsten, tödlich wirkenden Krebsarten nur eine geringe Wirkung.²⁰³ In neuerer Zeit zog es die Forschung vor, menschliche Krebsarten auf Tiere mit beschädigten Immunsystemen, die Gewebeübertragungen nicht abweisen, zu überpflanzen. Indessen waren nur wenige Medikamente klinisch wirksam, die sich in diesen Modellen als vielversprechend erwiesen, andererseits erzielten Medikamente mit bekannter Wirksamkeit bei Menschen bei diesen Modellen oft keine Wirkung.²⁰⁴

In vitro-Zell- und Gewebekulturen sind hingegen wirkungsvolle Untersuchungsmittel. Das NCI hat seine Aufmerksamkeit nun auf 60 menschliche *in vitro*-Krebszell-Linien gerichtet – eine verlässlichere und viel weniger kostspielige Alternative.²⁰⁵ In ähnlicher Weise lassen sich durch *in vitro*-Tests, bei denen Zellen mit menschlicher DNS verwendet werden, DNS-Schäden viel leichter entdecken als durch Tierversuche.²⁰⁶

Neue Arzneimittel können an menschlichen Geweben getestet werden, und solche Tests hätten die katastrophale Reaktion zur Arznei TGN1412 im klinischen Versuch in London im Jahr 2006 vorhersagen können.¹³⁸ Firmen wie zum Beispiel Bioptra und Asterand arbeiten ausschliesslich mit menschlichem Gewebe, da im Gegensatz zu tierischem Gewebe die Ergebnisse direkt auf Menschen übertragen werden können.²⁰⁷

Was Impfstoffe betrifft, so entdeckten Forscher bereits im Jahr 1949, dass aus menschlichen Zellkulturen gewonnene Impfstoffe wirksamer, sicherer und weniger teuer waren als aus Affengewebe gewonnene Impfstoffe,^{208,209} wodurch auch die ernsthafte Gefahr der Verseuchung durch tierische Viren vollständig eliminiert werden kann.²¹⁰ In ähnlicher Weise wurden zur Erhöhung der Sicherheit von Virusimpfstoffen viele Tests an Tieren durch weit sensiblere und verlässlichere Zellkulturtechniken ersetzt.^{211,212}

Ein mikrofluidischer Schaltkreis ist nahe einem menschlichen Körper auf einem Chip. Er enthält winzige Kanäle mit Zellen aus verschiedenen menschlichen Organen, die mit einem zirkulierenden Blutersatz verbunden sind. Mit diesen Schaltkreisen können neue Arzneien auf einem «ganzen System» getestet werden, wo sie den menschlichen Zellen in der gleichen Reihenfolge wie im menschlichen Körper begegnen. Die Sensoren im Schaltkreis leiten die Information zur Analyse in den Computer zurück. Mikrofluidische Schaltkreise versprechen, Daten von besonders dramatisch verbesserter voraussagender Relevanz zum menschlichen Organismus zu liefern, und dies bereits in der frühen präklinischen Phase.²¹³

Heute sind Computermodelle so hoch entwickelt, dass Wissenschaftler Experimente *in silico* in Minuten oder Stunden simulieren können, die im Tierversuch Monate oder Jahre dauern würden. Arzneimittel können rational auf Computern entworfen und dann auf virtuellen Organen oder in virtuellen klinischen Versuchen geprüft werden. Internationale Forschungsteams arbeiten an einem «virtuellen Menschen», der menschliche Reaktionen genauer vorhersagen wird als dies jemals mit irgendeinem Tiermodell möglich ist.²¹⁴

Mikrodosierung ist ein äusserst aufregender Durchbruch in der Entwicklung von Arzneimitteln und basiert auf dem Prinzip, dass das beste Modell für Menschen der Mensch ist. Menschliche Mikrodosierung verlässt sich auf ultra-empfindliche analytische Techniken und ermöglicht die sichere Einführung von winzigen Dosierungen neuer Arzneimittel (die nur 1 % der normalen Volldosierung betragen), um deren Wirksamkeit im menschlichen Körper zu evaluieren. Die Technik hat sich als sehr präzise erwiesen, und die Studien-Resultate über Mikrodosierung

zeigen eine Übereinstimmung von 70 % mit denen aus Studien mit Volldosierungen.²¹⁵ Mikrodosierung sollte die irreführenden, unzuverlässigen Tierversuche ersetzen und ein Bestandteil der präklinischen Versuche der Phase 0 für jede Arznei werden. Sowohl die FDA als auch die Europäische Vereinigung für die Evaluierung von Arzneimittel-Produkten [European Agency for the Evaluation of Medicinal Products] haben die Verwendung von Mikrodosierungen unterstützt, um die Sicherheit in Arzneimittelentwicklungen zu beschleunigen und zu verbessern.²¹⁶

Weshalb Tierversuche fortbestehen

Wenn die tierexperimentelle Forschung derart fehlerbehaftet ist, warum besteht sie dann fort? Dafür gibt es mehrere wahrscheinliche Erklärungen.

1. Tierversuche verschaffen den chemischen und pharmazeutischen Industrien einen wichtigen juristischen Deckmantel. Bei Todes- oder Schadensfällen infolge chemischer Produkte oder Medikamentennebenwirkungen weisen die verantwortlichen Firmen darauf hin, dass sie die gesetzlich vorgeschriebenen «Sicherheitsprüfungen» an Tieren durchgeführt haben und deshalb nicht haftbar sind. Als Folge davon gehen die Opfer oder ihre Angehörigen bei ihren Schadenersatzforderungen meistens leer aus.¹⁴

2. Tierversuche lassen sich leicht publizieren. In der «publish or perish»[publizieren oder krepieren]-Welt der akademischen Wissenschaft braucht es wenig Originalität oder Einsicht, um ein bereits wohldefiniertes Tiermodell aufzunehmen, eine blosse Variable oder die verwendete Spezies zu verändern, um innerhalb kurzer Zeit zu «neuen» und «interessanten» Daten zu gelangen. Im Gegensatz dazu ist die klinische Forschung, die zwar direkt an Menschen anwendbar ist, schwieriger, teurer und zeitaufwendiger. Auch bieten die vielen verfügbaren Tiergattungen und die nahezu unerschöpflichen Manipulationsmöglichkeiten den Forschern Gelegenheit, fast jede Theorie zu «beweisen», die ihren ökonomischen, beruflichen oder politischen Bedürfnissen dient. Zum Beispiel haben Forscher «bewiesen», dass Zigaretten bei Tieren sowohl Krebs verursachen oder auch nicht verursachen, je nachdem, von wem die Studie finanziert wurde.^{217,218}

3. Tierversuche neigen dazu, sich selber zu verewigen. Die Gehälter der Wissenschaftler und der berufliche Status sind oft an Forschungsgelder geknüpft, und der Beweis für frühere Erfahrung und Fachwissen spielt eine entscheidende Rolle für den Erfolg bei Bewerbungen für Forschungsgelder. In Tierversuchstechniken ausgebildete Forscher finden es schwierig oder unzweckmässig, sich auf neue Methoden, wie Gewebekulturen, einzulassen.

4. Tierversuche sind lukrativ. Ihre traditionell respektierte Stellung in der modernen Medizin führt zu sicherer finanzieller Unterstützung, die oft ein integraler Bestandteil eines universitären Forschungsbudgets ist. Viele medizinische Zentren erhalten Hunderte von Millionen Dollars jährlich in Form von direkten Zuschüssen für Tierversuche und durchschnittlich über 40 % mehr für Fixkosten, die angeblich mit dieser Forschung verknüpft sind. Da viele medizinische Zentren infolge abnehmender klinischer Einnahmen auf diesen finanziellen Gewinn zur Deckung eines Grossteils ihrer Verwaltungskosten, Bauaufwendungen und ihres Gebäudeunterhalts angewiesen sind, verewigen sie das System der Tierversuche, indem sie es in den Medien anpreisen und den Gesetzgebern schmackhaft machen.

5. Tierversuche erscheinen als «wissenschaftlicher» als die klinische Forschung. Die Forscher betonen oft, dass Laborversuche «kontrolliert» seien, weil sich damit jeweils eine beliebige Variable verändern lasse. Diese Kontrolle ist jedoch illusorisch. Jedes Tiermodell unterscheidet sich grundlegend von der menschlichen Physiologie und Pathologie. Zudem schafft die Laborumgebung in sich selbst widersprüchliche Variablen, z.B. Stress und eine unerwünschte oder unerkannte Pathologie bei den Tieren. Solche Variablen können systemweite Einflüsse haben, Versuchsergebnisse verfälschen und die Übertragung von Erkenntnissen auf den Menschen untergraben.

6. Die ethische Rechtmässigkeit der Tierversuche wird von den Forschern selten angezweifelt, eher ziehen sie es vor, die Praktik dogmatisch zu verteidigen, als sich den offensichtlichen ethischen Fragen zu stellen, die sie aufwirft.²¹⁹⁻²²² Die Sprache der Tierexperimentatoren verrät ihr Bemühen, ethischen Fragen aus dem Weg zu gehen. Zum Beispiel «opfern» sie Tiere eher, als

dass sie diese töten, und mögen sie auch tierisches «Unbehagen» feststellen, so anerkennen sie Schmerz oder anderes Leiden nur selten.²²³ Junge Wissenschaftler lernen schnell, von ihren Vorgesetzten eine solche Geisteshaltung zu übernehmen; in den Worten des Soziologen Arnold Arluke: «Eine Botschaft – schon fast eine Warnung –, die Neuankömmlinge erhielten, lautete, dass es umstritten oder riskant sei, ethische Bedenken zuzugeben, denn dies zu tun hiesse zuzugeben, dass mit Tierversuchen etwas nicht stimme, wodurch dem «Feind Munition zugeschoben würde».»²²³ Der Arzt E. J. Moore bemerkt ferner: «Es ist traurig, aber junge Ärzte dürfen wenigstens in der Öffentlichkeit nichts zu den Misshandlungen von Labortieren äussern, da sie sonst Angst haben müssen, ihre Karriereaussichten zu gefährden.»²²⁴

Das zur Verfügung stehende Beweismaterial weist darauf hin, dass viele Tierexperimentatoren nicht wahrhaben wollen – oder nicht einmal wahrnehmen können –, dass Tiere Schmerz und Leiden empfinden. Zum Beispiel beobachtete die Soziologin Mary Phillips, wie Tierexperimentatoren Ratten im Rahmen von Tests mit hochgiftigen Mitteln töteten, Krebs in Nagetieren verursachen, Tiere ohne post-operative Schmerzbetäubung schweren Operationen unterzogen und zahlreiche andere schmerzhaftere Prozeduren durchführten, ohne den Tieren Narkose- oder Schmerzmittel zu verabreichen. Dessen ungeachtet gab keiner der Forscher in ihrem Jahresbericht an das US-Departement für Landwirtschaft [U. S. Department of Agriculture (USDA)] zu, dass die Tiere ungemilderten Schmerz oder Unbehagen empfunden hätten.²²⁵ Phillips berichtete: «Immer wieder versicherten mir Forscher, dass in ihren Laboratorien Tiere nie verletzt würden ... «Schmerz» bedeutete akuten, durch Operation an bewussten Tieren verursachten Schmerz und fast nichts anderes ... Gefragt, wie es mit psychologischem oder emotionalem Leiden stünde, waren viele Forscher um eine Antwort verlegen.»²²⁵

Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine im *British Medical Journal* veröffentlichte Studie, in der berichtet wurde, dass kanadische Neurologen, die während eines Jahres ihres Studiums an Tieren experimentiert haben, «sich dermassen gegenüber tierischem Leid abgehärtet haben, dass sie während längerer Zeit danach unfähig

waren, das Leid ihrer Patienten wahrzunehmen, nachdem sie zu ihrer klinischen Arbeit zurückgekehrt sind».²²⁶

Die ethische Verteidigung der Praktiken seitens der Tierexperimentatoren war schon immer oberflächlich und im Dienste ihrer Eigeninteressen. Gewöhnlich weisen sie lediglich auf den angeblichen Nutzen für den Menschen hin und argumentieren, der Zweck heilige die Mittel,^{227,228} obwohl sie ihre Behauptungen selten mit wissenschaftlichen Beweisen untermauern.²²⁹ Oft fügen sie hinzu, nicht menschliche Tiere seien «minderwertig», und es fehle ihnen an gewissen Eigenschaften im Vergleich zu Menschen, wie Intelligenz, Familienstruktur, Sozialbindung, Kommunikationsfertigkeiten und Altruismus. Indessen zeigen zahlreiche nicht menschliche Tiere – u.a. Ratten, Schweine, Hunde, Affen und Menschenaffen – ein logisches Denkverhalten und/oder manifestieren Altruismus. Es gibt zunehmendes Beweismaterial, dass viele Tiere dieselbe Skala an Emotionen empfinden wie Menschen.²³⁰⁻²³² Mäuse z. B. zeigen eine Empathie mit ihren im gleichen Käfig an Schmerz leidenden Artgenossen.²³³ Schimpansen und Gorillas können menschliche Zeichensprache gelehrt werden, und sie können sich untereinander durch Zeichen verständigen, auch ohne die Anwesenheit von Menschen.^{234,235}



Viele nicht menschliche Tiere demonstrieren mit ihrem Verhalten, dass ihre Emotionen und Gedanken denen von Menschen sehr ähneln.

Dem allgemeinen Publikum, das sich um Tierschutzfragen kümmert, wird vorgegaukelt, dass Tiere in Laboratorien selten leiden. Tierexperimentatoren zitieren oft eine von Forschern selbst erstellte Statistik des USDA, welche behauptet, dass nur 6-8 % der in Tierversuchen verwendeten Tiere Schmerz empfinden, der nicht durch Betäubung oder Schmerzmittel gemildert werde.²³⁶ Mäuse, Ratten und Vögel, die über 90 % aller in den USA verwendeten Versuchstiere ausmachen, erhalten jedoch absolut keinen Schutz durch die Tierschutzgesetzgebung [Animal Welfare Act].²³⁷

Die Allgemeinheit fühlt sich eindeutig unwohl, wenn es um das Thema Tierversuche geht. In einer Umfrage in Grossbritannien im Jahr 2006 haben 51 % aus fast einer Million Wähler gesagt, dass sie gegen Tierversuche sind.²³⁸ Weil die medizinische Forschung zum Wohle der Allgemeinheit ausgeführt und hauptsächlich mit ihren Steuergeldern und Spenden finanziert wird, sollten solche Bedenken respektiert und auch anerkannt werden.

Die Dutzende Millionen von in amerikanischen Versuchslabors verwendeten und getöteten Tieren leiden im Allgemeinen enorm, oft an Angst und physischen Schmerzen. Fast immer aber leiden sie unter dem Trennungsschmerz, der ihnen durch ihre Gefangenschaft zugefügt wird, in der ihre grundlegendsten psychischen und physischen Bedürfnisse mit Füßen getreten werden.

Schlussfolgerung

Der Wert von Tierversuchen wird von Kreisen mit einem persönlichen Interesse an deren Aufrechterhaltung schwer übertrieben. Da Tierversuche sich auf künstlich erzeugte Pathologien konzentrieren, widersprüchliche Variablen einschliessen und durch die Unterschiede zwischen der menschlichen und nicht menschlichen Anatomie, Physiologie und Pathologie untergraben werden, stellen sie von Natur aus eine unzuverlässige Methode zur Erforschung menschlicher Krankheitsprozesse dar. Die Milliarden von Dollars, die jährlich in die tierexperimentelle Forschung investiert werden, fänden eine viel effizientere, effektivere und humanere Verwendung, wenn sie neu für klinische und epidemiologische Forschungszwecke und öffentliche Gesundheitsprogramme eingesetzt würden.

Referenzen und Anmerkungen

1. Das Ärztekomitee für eine verantwortliche Medizin [Physicians Committee for Responsible Medicine, Washington, D.C., USA, www.pcrm.org], das Komitee zur Modernisierung der medizinischen Forschung [Medical Research Modernization Committee, Cleveland, Ohio, USA, www.mrmcmed.org] und die Europäer für den medizinischen Fortschritt [Europeans for Medical Progress, London, UK, www.curedisease.net] weisen zusammen über 10000 aus Ärzten und Wissenschaftlern zusammengesetzte Mitglieder auf, wovon die meisten den Tierversuchen höchst kritisch gegenüberstehen.
2. Barnard ND, Kaufman SR. Animal research is wasteful and misleading. *Scientific American* 1997; Feb: 80-82.
3. Mukerjee M. Trends in animal research. *Scientific American* 1997; Feb: 86-93.
4. www.curedisease.net/news/040903.shtml.
5. Loeb JM, Hendee WR, Smith SJ, Schwartz R. Human vs. animal rights: In defense of animal research. *Journal of the American Medical Association* 1989; 262: 2716-2720.
6. Botting JH, Morrison AD. Animal research is vital to medicine. *Scientific American* 1997; Feb: 83-85.
7. Reines BP. On the locus of medical discovery. *Journal of Medicine and Philosophy* 1991; 116: 183-209.
8. Reines BP. On the role of clinical anomaly in Harvey's discovery of the mechanism of the pulse. *Perspectives in Biology and Medicine* 1990; 34: 128-133.
9. McQuarrie I. *The Experiments of Nature and Other Essays from the Porter Lectures*. Lawrence, Kansas, University of Kansas Press, 1944.
10. Peller S. *Quantitative Research in Human Biology and Medicine*. Bristol, England, John Wright & Sons, 1967.
11. Beeson PB. The growth of knowledge about a disease: hepatitis. *American Journal of Medicine* 1979; 67: 366-370.
12. Good RA. Runestones in immunology. *Journal of Immunology* 1976; 117: 1413-1428.
13. Good RA. Keystones. *Journal of Clinical Investigation* 1968; 47:1466-1471. Beeson und Good haben kürzlich betont, dass sie sich nicht gegen Tierversuche stellten und sie diese als wichtig für den medizinischen Fortschritt erachteten. Ihre eigenen Artikel sprechen jedoch für sich selbst.
14. Greek CR, Greek JW. *Sacred Cows and Golden Geese*. New York, Continuum, 2000.
15. Greek CR, Greek JW. *Specious Science*. New York, Continuum, 2002.
16. Greek JS, Greek CR. *What Will We Do If We Don't Experiment on Animals? Medical Research for the Twenty-First Century*. Victoria, B.C., Trafford, 2004.
17. Brecher R. *The Consumers Union Report on Smoking and the Public Interest*. Mount Vernon, Consumers Union, 1963.
18. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits: A preliminary report. *British Medical Journal* 1954; 1: 1451-1455.
19. Northrup E. Men, mice, and smoking, in *Science Looks at Smoking*. New York, Coward-McCann, 1957, p 133.
20. Enterline PE. Asbestos and cancer, in Gordis L (ed). *Epidemiology & Health Risk Assessment*. New York, Oxford University Press, 1988.
21. Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, et al. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *British Medical Journal* 1990; 300: 423-429.
22. Wald ML. Pioneer in radiation sees risk even in small doses. *New York Times* Dec 8, 1994, p A1.
23. Stewart A. Alternative sources of risk estimates for cancer effects of radiation. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 1995; 62: 380-385.
24. Gould JM, Sternglass EJ. Nuclear fallout, low birthweight, and immune deficiency. *International Journal of Health Science* 1994; 24: 311-335.
25. Bross ID. Fifty Years of Folly and Fraud «In the Name of Science.» Buffalo, *Biomedical Metatechnology*, 1994.
26. Ainley CC, Senapati A, Brown IM, et al. Is alcohol hepatotoxic in the baboon? *Journal of Hepatology* 1988; 7: 85-92.
27. Dowling HF. *Fighting Infection*. Cambridge, Massachusetts, Harvard University Press, 1977.
28. Parish HJ. *Victory with Vaccines*. Edinburgh and London, E&S Livingstone Ltd., 1968.
29. Paul JR. *History of Poliomyelitis*. New Haven, Yale University Press, 1971.
30. Sabin AB. Statement of Albert B. Sabin, M.D. Hearing before the Subcommittee on Hospitals and Health Care of the Committee on Veterans' Affairs of the House of Representatives, April 26, 1984, serial no. 98-48.
31. Enders JF, Weller TH, Robbins FC. Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissue. *Science* 1949; 109: 85-86.
32. Domingo RT, Fries C, Sawyer P, Wesolowski S. Peripheral arterial reconstruction. Transplantation of autologous veins. *Transactions of the American Society of Artificial Internal Organs* 1963; 9: 305-316.
33. Hume D. Experiences with renal homotransplantation in the human subject. *Journal of Clinical Investigation* 1955; 34: 327-381.
34. American Medical Association Council on Scientific Affairs. Animals in research. *Journal of the American Medical Association* 1989; 261: 3602-3606.
35. Bailar JC III, Gornik HL. Cancer undefeated. *New England Journal of Medicine* 1997; 336: 1569-1574.
36. Beardsley T. A war not won. *Scientific American* 1994; 270(1); 130-138.

37. Jamal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer Journal for Clinicians* 2002; 52: 23-47.
38. US General Accounting Office. *Cancer Patient Survival: What Progress Has Been Made?* Washington, DC, General Accounting Office, 1987.
39. Bailar JC, Smith EM. Progress against cancer? *New England Journal of Medicine* 1986; 314: 1226-32.
40. Dulbecco R. A turning point in cancer research: Sequencing the human genome. *Science* 1986; 231: 1055-1056.
41. Leavitt J. The case for understanding the molecular nature of cancer: Some recent findings and their implications. *Medical News* Sept 9, 1985.
42. Bross I. Crimes of Official Science. Buffalo, *Biomedical Metatechnology*, 1987.
43. Hahn WC, Counter CM, Lundberg AS, Beijersbergen RL, Brooks MW, Weinberg RA. Creation of human tumour cells with defined genetic elements. *Nature* 1999; 400: 464-467.
44. *Lab Animal* June 2001; 30 (6): 13.
45. Leaf C. Why we're losing the war on cancer – and how to win it. *Fortune Magazine* March 22, 2004.
46. Gardner MB, Luciw PA. Animal Models of AIDS. *FASEB Journal* 1989; 3: 2593-2606.
47. O'Neil, SP et al. Progressive infection in a subset of HIV-1 positive chimpanzees. *The Journal of Infections Diseases* 2000; 182 (4): 1051-1062.
48. Novembre FJ et al. Rapid CD4+ T-cell loss induced by human immunodeficiency virus type 1NC in uninfected and previously infected chimpanzees. *The Journal of Infections Diseases* 2001; 75 (3): 1533-1539.
49. Stott J, Almond N. Assessing animal models of AIDS. *Nature Medicine* 1995; 1: 295-297.
50. *Shortcomings of AIDS-Related Animal Experimentation*. New York, Medical Research Modernization Committee, 1996.
51. Wyand MS. The use of SIV-infected rhesus monkeys for the preclinical evaluation of AIDS drugs and vaccines. *AIDS Research and Human Retroviruses* 1992; 8: 349-356.
52. Johnston MI. The role of nonhuman primate models in AIDS vaccine development. *Molecular Medicine Today* 2000; 6: 267-270.
53. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *Clinical Research on HIV Vaccines* May 2005. www.niaid.nih.gov/factsheets/clinrsch.htm.
54. DeVita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA. *AIDS Etiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention*, 3rd Edition. Philadelphia, JB Lippincott, 1992.
55. Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, et al. 3'-Azido-2'-deoxythymidine (BS A509U). *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1985; 82: 7096-7100.
56. Soudeyns H, Yao X-J, Gao Q, et al. Anti-human immunodeficiency virus type 1 activity and *in vitro* toxicity of 2'-deoxy-3'-thiacytidine (BCH 189), a novel heterocyclic nucleoside analog. *Antimicrobial Agents and Chemotherapeutics* 1991; 35: 1386-1390.
57. Roberts NA, Martin JA, Kinchington D, et al. Rational design of peptide-based HIV proteinase inhibitors. *Science* 1990; 248: 358-361.
58. Giannelli MA. Three blind mice, see how they run: A critique of behavioral research with animals, in Fox MW, Mickley LD (eds). *Advances in Animal Welfare Science* 1985/86. Washington DC, Humane Society of the United States, 1985, pp 109-164.
59. Cohen MJ. The irrelevance of animal experimentation in modern psychiatry and psychology, in Cohen MJ, Natelson N (eds) *Facing the Challenge*. Alexandria VA, Concern for Helping Animals in Israel, 1991, pp 91-107.
60. Cohen MJ. Animal testing [letter]. *Psychiatric News*. Nov 20, 1987.
61. Bannister D. The fallacy of animal experimentation in psychology, in Sperlinger D (ed). *Animals in Research*. New York, John Wiley & Sons, 1981, pp 307-317.
62. Bannister D. The myth of physiological psychology. *Bulletin of the British Psychological Society* 1968; 21: 229-231.
63. Shapiro K. *Animal Models of Human Psychology: Critique of Science, Ethics and Policy*. Seattle, Hogrefe & Huber, 1997.
64. Plous S. Attitudes towards the use of animals in psychological research and education: Results from a national survey of psychologists. *American Psychologist* 1996; 51: 1167-1180.
65. Bowlby J. *Maternal care and mental health*. Geneva, WHO Monograph Series, No. 2, 1952.
66. Spitz RA, Wolf KM. Anaclitic depression. *Psychoanalytic Studies of the Child* 1946; 2: 313-342.
67. Cohen MJ. A critique of the use of maternally deprived monkeys to study alcohol abuse. *MRMC Report* 1996; 9(1): 1-2.
68. Cohen MJ. A critique of maternal deprivation monkey experiments at The State University of New York Health Science Center. *MRMC Report* 1996; 9(4): 1-8.
69. Scientists reveal significant behavioral impacts of early life stress, the importance of timed therapies to counteract them. *OHSU News Release* October 24, 2004. www.ohsu.edu/news/2004/102404stress.html.
70. Kelly JA. Psychological research and the rights of animals: Disagreement with Miller [letter]. *American Psychologist* 1986; 41: 839-841.
71. Dole VP. On the relevance of animal models to alcoholism in humans. *Alcoholism Clinical and Experimental Research* 1986; 10: 361-363.
72. Lee T. *Gene Future*. New York, Plenum Pr, 1993, p 177.
73. Clarke LL, Grubb BR, Gabriel SE, Smithes O, Koller BH, Boucher RC. Defective epithelial transport in a gene-targeted mouse model of cystic fibrosis. *Science* 1992; 257: 1125-1128.
74. Zbinden G, Flury-Roversi M. Significance of the LD50 test for the toxicological evaluation of chemical substances. *Archives of Toxicology* 1981; 47: 77-99.
75. Fano A. *Lethal Laws: Animal Testing, Human Health and Environmental Policy*. London, Zed Books, 1997, pp 157-159.

76. Stephens M. Replacing animal experiments, in Langley G (ed). *Animal Experimentation: The Consensus Changes*. New York, Chapman and Hall, 1989, pp 144-168.
77. Clemedson C, McFarlane-Abdulla E, Andersson M, et al. MEIC evaluation of acute systemic toxicity. *Alternatives to Laboratory Animals* 1996; 24 (Suppl 1): 273-311.
78. Shrivastava R. *In vitro* tests in pharmacotoxicology. *Alternatives to Laboratory Animals* 1997; 25: 339-340.
79. www.oecd.org/document/55/0,2340,en_2649_34377_2349687_1_1_1_1,00.html.
80. Sharpe R. The Draize test – motivations for change. *Food and Chemical Toxicology* 1985; 23: 139-143.
81. Freeberg FE, Hooker DT, Griffith JF. Correlation of animal eye test data with human experience for household products: An update. *Journal of Toxicology – Cutaneous & Ocular Toxicology* 1986; 5: 115-123.
82. Langley G, Fisher G. *New Perspectives in Cosmetic Toxicology: Non-animal Tier-Testing Strategies*. London, International Fund for Animal Welfare, 1995.
83. Lave LB, Ennever FK, Rosenkranz HS, Omenn GS. Information value of the rodent bioassay. *Nature* 1988; 336: 631-633.
84. Seidle T. *Creative Accounting: (Mis)judging the costs and benefits of rodent cancer studies by the UK Home Office* May 2006. PETA Europe Limited. www.peta.org.uk/feat/pdf/Creative_Accounting.pdf.
85. Worth AP, Balls M (eds). Alternative (non-animal) methods for chemical testing: Current status and future prospects. *Alternatives to Laboratory Animals* 2002; 30 (Suppl 1): 83-93.
86. <http://dtp.nci.nih.gov/branches/btb/ivclsp.html>.
87. Kerkvliet GK. Drug discovery screen adapts to changes. *Journal of the National Cancer Institute* 1990; 82: 1087-8.
88. Bailey J, Knight A, Balcombe J. The future of teratology research is *in vitro*. *Biogenic Amines*, 2005; 19 (2): 97-145.
89. www.pcrm.org/resch/meded/index.html.
90. Fawver AL, Branch CE, Trentham L, Robertson BT, Beckett SD. A comparison of interactive videodisc instruction with live animal laboratories. *American Journal of Physiology* 1990; 259 (Adv Physiol Educ 4): S11-S14.
91. Hepner LA. *Animals in Education*. Albuquerque, NM, Richmond Pub, 1994.
92. Tan GM, Ti LK, Suresh S, Ho BS, Lee TL. Teaching first-year medical students physiology: Does the human patient simulator allow for more effective teaching? *Singapore Medical Journal* 2002; 43: 238-42.
93. Friedrich MJ. Practice makes perfect: Risk-free medical training with patient simulators. *Journal of the American Medical Association* 2002; 288: 2808-12.
94. Kaufmann CR. Surgical simulation: A clinical perspective. *Military Medicine* 2003; 168: 16-20.
95. Balcombe J. Medical training using simulation: Toward fewer animals and safer patients. *Alternatives to Laboratory Animals* 2004; 32 (suppl 1): 553-60.
96. Gordon JA, Oriol NE, Cooper JB. Bringing good teaching cases “to life”: A simulator-based medical education service. *Academic Medicine* 2004; 79: 23-7.
97. Issenberg SB, McGaghie WC, Petrusa ER, Gordon DL, Scalese RJ. Features and uses of high-fidelity medical simulations that lead to effective learning: A BEME systematic review. *Medical Teacher* 2005; 27: 10-28.
98. Groopman J. A model patient: how simulators are changing the way doctors are trained. *The New Yorker*, May 2, 2005: 48-54.
99. Patel AD, Gallagher AG, Nicholson WJ, Cates CU. Learning curves and reliability measures for virtual reality simulation in the performance assessment of carotid angiography. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 47: 1796-1802.
100. www.facs.org/education/accreditationprogram/index.html.
101. LaFollette H, Shanks N. Animal models in biomedical research: Some epistemological worries. *Public Affairs Quarterly* 1992; 7: 113-130.
102. LaFollette H, Shanks N. *Brute Science*. New York, Routledge, 1997.
103. Kaufman SR, Reines BP, Casele H, Lawson L, Lurie J. An evaluation of ten randomly chosen animal models of human diseases. *Perspectives on Animal Research* 1989; 1 (Suppl): 1-128.
104. Kaufman SR, Czarnecki T, Haralabatos I, Richardson M. Animal models of degenerative neurological diseases. *Perspectives on Medical Research* 1991; 3: 9-48.
105. Smith CD. A critique of brain wound research. *Perspectives on Animal Research* 1989; 1: 19-24.
106. Buyukmihci NC. Response to Dr. Blakemore's assertion that work involving nonhuman animals has led to significantly greater understanding and treatment of amblyopia. *Perspectives on Animal Research* 1989; 1: 57-62.
107. Cohen MJ, Black DN, Fouts RS, Dobbs FW. A critique of neurology experiments at Northwestern University. *Perspectives on Medical Research* 1993; 4: 22-28.
108. Kaufman SR. Animal models of spinal cord injury. *Perspectives on Medical Research* 1990; 2: 1-12.
109. Mack JD, Greenberg RA. Review of scoliosis research at the University of Michigan. *Perspectives on Medical Research* 1990; 2: 33-36.
110. Committee on Animal Models in Biomedical Research. *Aping Science*. Medical Research Modernization Committee, New York, 1995.
111. Barnard ND, Hou S. Inherent stress: The tough life in lab routine. *Lab Animal* Sept 1988, pp 21-27.

112. Balcombe JP, Barnard ND, Sandusky C. Laboratory routines cause animal stress. *Contemporary Topics* 2004; 43: 42-51.
113. Hewitt HB. The use of animals in experimental cancer research, in Sperlinger D (ed). *Animals in Research*. New York, John Wiley & Sons, 1981.
114. Freedman DA, Zeisel H. From mouse to man: The quantitative assessment of cancer risks. *Statistical Science* 1988; 3: 3-28.
115. Smith CD. Head injury research at the University of Cincinnati. *Perspectives on Animal Research* 1989; 1: 9-18.
116. Ames BN, Gold LS. Too many rodent carcinogens: Mitogenesis increases mutagenesis. *Science* 1990; 249: 970-971.
117. Wiebers DO, Adams HP, Whisnant JP. Animal models of stroke: Are they relevant to human disease? *Stroke* 1990; 21: 1-3.
118. Habal MB. The influence of lip repair with and without soft-tissue undermining on facial growth in beagles [discussion]. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1988; 82: 756-759.
119. Fernandes D. Animal experimentation: Necessary or not? *Cleft Palate Journal* 1989; 26: 258.
120. Wiebers DO, Adams HP, Whisnant JP. Relevance of animal models to stroke [letter]. *Stroke* 1990; 21: 1091-1092.
121. Macleod MR, O'Collins T, Howells DW, Donnan GA. Pooling of animal experimental data reveals influence of study design and publication bias. *Stroke* 2004; 35: 1203-8.
122. Macleod M. What can systematic review and meta-analysis tell us about the experimental data supporting stroke drug development? *International Journal of Neuroprotection and Neuroregeneration* 2005; 1: 201.
123. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine* 1995; 333: 1581-7.
124. Weiss R. Boy's cancer prompts FDA to halt gene therapy. *Washington Post*, March 4, 2005, p A02.
125. Harris G. Gene therapy is facing a crucial hearing. *New York Times*, March 3, 2005, p A16.
126. Pollack A. Gene therapy for hemophilia shows some promise. *New York Times*, Dec 10, 2002, p F2.
127. Pollack A. Company discontinues trial of hemophilia gene therapy. *New York Times*, May 28, 2004, p C2.
128. Sharpe R. *Science on Trial*. Sheffield, England, Awareness Pub, 1994.
129. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of Oral Milrinone on Mortality in Severe Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 1991; 325: 1468-1475.
130. McKenzie R, Fried MW, Sallie R, et al. Hepatic failure and lactic acidosis due to fialuridine (FIAU), an investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine* 1995; 333: 1099-1105.
131. Kolata G. 2 top diet drugs are recalled amid reports of heart defects. *New York Times* Sept 16, 1997, p A1.
132. Couzin J. Estrogen Research: The great estrogen conundrum. *Science*, 2003; 302: 1136-1138.
133. Topol EJ. Failing the public health – Rofecoxib, Merck, and the FDA. *New England Journal of Medicine* 2004; 351: 1707-1709.
134. Graham DJ. Testimony before the U.S. Senate Finance Committee, November 18, 2004.
135. McCollough AR. Four-year review of sildenafil citrate, *Reviews in Urology*, 2002; 4 (suppl 3): S26-S38.
136. More Viagra, blindness questions. CBS News, June 27, 2005. www.cbsnews.com/stories/2005/06/27/eveningnews/main704562.shtml?CMP=ILC-SearchStories.
137. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Journal of the American Medical Association* 1998; 279: 1200-1205.
138. Editorial. Drugs tests on trial. *Nature* 2006; 440: 970.
139. Cohen SM, Ellwein LB. Cell proliferation in carcinogenesis. *Science* 1990; 249: 1007-1011.
140. Soffritti M, Belpoggi F, Esposti DD, Lambertini L. Aspartame induces lymphomas and leukaemias in rats. *European Journal of Oncology* 2005; 10: 107-16.
141. Lim U et al. Prospective study of aspartame-containing beverages and risk of hematopoietic and brain cancers. 97th AACR Annual Meeting, abstract #4010, April 4, 2006.
142. Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, Paul SM, Heller PH, Levine JD. Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nature Medicine* 1996; 2: 1184-1185.
143. Berardesca E, Maibach IH. Racial differences in sodium lauryl sulphate induced cutaneous irritation: Black and White. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 65-70.
144. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2005; 102: 10604-9.
145. www.fda.gov/oc/speeches/2004/phrma0403.html.
146. Innovation or stagnation: Challenge and opportunity on the critical path to new medical products. U.S. Food and Drug Administration Report, March 2004, p. 8. www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.pdf.
147. Harding A. More compounds failing Phase I. FDA chief warns that high drug attrition rate is pushing up the cost of drug development. *The Scientist* Aug. 6, 2004.
148. U.S. General Accounting Office. *FDA Drug Review: Postapproval Risks 1976-1985*. Publication GAO/PEMD-90-15, Washington, D.C., 1990.
149. Barber B. The ethics of experimentation with human subjects. *Scientific American* 1976; 234(2): 25-31.

150. Eilperin J. EPA using data from chemical tests on humans. *Washington Post*, June 17, 2005, p A03.
151. Cole LA. *The Eleventh Plague: The Politics of Biological and Chemical Warfare*. New York, W.H. Freeman & Company, 1996.
152. Kiernan V. Radiation doctors abused trust in the name of science. *New Scientist* Oct 14, 1995, p 8.
153. Annas GJ. Baby Fae: The «anything goes» school of human experimentation. *Hastings Center Report* 1985; 15(1): 15-17.
154. Lifton RJ. *The Nazi Doctors*. New York, Basic Books, 1986.
155. Preston R. *The Hot Zone*. New York, Random House, 1994.
156. Cohen MJ. Ebola Alice? *Texas Republic* 1996; 3(2): 27-30.
157. McKenna MAJ. Monkey virus kills Yerkes researcher. *Atlanta Journal-Constitution* Dec 12, 1997.
158. Pennisi E. Monkey virus DNA found in rare human cancers. *Science* 1997; 275: 748-749.
159. Baboon cells fail to combat AIDS. *Nature* 1996; 379: 577.
160. Hooper E. *The River: A Journey to the Source of HIV and AIDS*. Boston, Little, Brown & Co, 1999.
161. Reinhardt V, Roberts A. The African polio vaccine-acquired immune deficiency syndrome connection. *Medical Hypotheses* 1997; 48: 367-374.
162. Horowitz LG. *Emerging Viruses: AIDS and Ebola*. Rockport, Mass, Tetrahedron, 1996.
163. Allan JS. Xenotransplantation at a crossroads: Prevention versus progress. *Nature Medicine* 1996; 2: 18-21.
164. Fano A, Cohen MJ, Cramer M, Greek R, Kaufman SR. *Of Pigs, Primates and Plagues: A Layperson's Guide to the Problems with Animal-to-Human Organ Transplants*. New York, Medical Research Modernization Committee, 1997.
165. Le Tissier P, Stoye JP, Takeuchi Y, Patience C, Weiss RA. Two sets of human-tropic pig retrovirus. *Nature* 1987; 389: 681-682.
166. Kimbrell A. *The Human Body Shop*. San Francisco, HarperCollins, 1994, pp 183-187.
167. Rhodes R. *Deadly Feasts*. New York, Simon & Schuster, 1997.
168. Epstein SS. Unlabeled milk from cows treated with biosynthetic growth hormones: A case of regulatory abdication. *International Journal of Health Services* 1996; 26: 173-185.
169. Epstein SS. A needless new risk of breast cancer. *Los Angeles Times*, March 20, 1994.
170. Challcombe DN, Wheeler EE. Safety of milk from cows treated with bovine somatotropin. *The Lancet* 1994; 344: 815-816.
171. Cummins R. An international boycott of genetically engineered foods. Pure Food Campaign, Washington, DC, March 4, 1997.
172. Leonard RE. Codex at the crossroads: Conflict on trade health. *Nutrition Week* 1995; 25: 4-5.
173. Heimlich HJ, Patrick EA. The Heimlich maneuver: Best technique for saving any choking victim's life. *Postgraduate Medicine* 1990; 87: 68-79.
174. Cohen MJ, Young C. "Alcoholic" Rats and Other Alcohol Research Using Animals. New York, National Research Information Center, 1989.
175. Sitaram N, Gershon S. Animal models to clinical testing – promises and pitfalls. *Progress in Neuropsychopharmacology, Biology and Psychiatry* 1983; 7: 227-228.
176. Davis JM. Antipsychotic drugs, in Kaplan HI, Sadock BJ (eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Fourth Ed. Baltimore, William and Wilkins, 1985.
177. Unal B et al. Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1981-2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention. *British Medical Journal* 2005; 331: 614.
178. Doll R et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *British Medical Journal* 2004; 328: 1519.
179. Lower GM. Human carcinogenesis: A disciplinary perspective. *Medical Hypotheses* 1990; 33: 1-6.
180. Ornish D, for the Multicenter Lifestyle Demonstration Project Research Group. Avoiding revascularization with lifestyle changes: The multicenter lifestyle demonstration project. *American Journal of Cardiology* 1998; 82: 72T-76T.
181. Esselstyn Jr. CB. Updating a 12-year experience with arrest and reversal therapy for coronary heart disease. *American Journal of Cardiology* 1999; 84: 339-341.
182. Heimlich HJ. Advantages and safety of clinical research, in Cohen M, Natelson N (eds). *Facing the Challenge*. Alexandria VA, Concern for Helping Animals in Israel, 1990, pp 123-135.
183. Pechura CM, Martin JB (eds). *Mapping the Brain and Its Functions*. Washington DC, National Academy Press, 1991.
184. Savoy RL. History and future directions of human brain mapping and functional neuroimaging. *Acta Psychologica* 2001; 107: 9-42.
185. Taylor-Robinson SD. Applications of magnetic resonance spectroscopy to chronic liver disease. *Clinical Medicine* 2001; 1: 54-60.
186. Schmermund A, Baumgart D, Erbel R. Coronary calcification by electron beam tomography: comparison with coronary risk factors and angiography. *Journal of Cardiovascular Risk* 2000; 7: 99-106.
187. Hill RB, Anderson RE. *The Autopsy: Medical Practice and Public Policy*. Boston, Butterworth, 1988.
188. Kaufman SR. Autopsy: A crucial component of human clinical investigation. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 1996; 120: 767-770.
189. Opie EL. *Disease of the Pancreas*. Philadelphia, JB Lippincott, 1910.
190. Barron M. The relation of the islets of Langerhans to diabetes with special reference to cases of pancreatic lithiasis. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1920; 31: 437-448.

191. Ahnen DJ. Are animal models of colon cancer relevant to human disease? *Digestive Diseases & Sciences* 1985; 30 (12 Suppl): 103S-106S.
192. Pories SE, Ramchurren N, Summerhayes I, Steele G. Animal models for colon carcinogenesis. *Archives of Surgery* 1993; 128: 647-653.
193. Human Pharmacological Services: *In vitro* Pharmacology Screening in Human Tissue. Biopta, Glasgow, UK. www.biopta.com/upload/file/bioassays/Biopta%20In%20Vitro%20Pharmacology%20Screening.pdf.
194. Lasagna L (ed). *Postmarketing Surveillance of Multisource Drugs*. Boston, Center for the Study of Drug Development, 1986.
195. van Boxtel CJ, Wang G. Some observations on pharmacoepidemiology in Europe. *Netherlands Journal of Medicine* 1997; 51: 205-212.
196. Pearson OH, Eliel LP, Rawson RW, et al. ACTH- and cortisone-induced regression of lymphoid tumors in man. *Cancer* 1949; 2: 943-945.
197. Boesen E. *Cytotoxic Drugs in the Treatment of Cancer*. London, Edward Arnold, 1969, p 24.
198. Coley WB. A preliminary note on the treatment of inoperable sarcoma by the toxic product of erysipelas. *The Post-Graduate* 1893; 8: 278-286.
199. Caldwell A. *Origins of Psychopharmacology: From CPZ to LSD*. Springfield, Charles C Thomas, 1970.
200. Lehmann HE, Kline NS. Clinical discoveries with antidepressant drugs, in Parnham MJ, Bruinvels J (eds). *Discoveries in Pharmacology*, Volume 1. New York, Elsevier, 1983, pp 209-221.
201. Sulser F, Mishra R. The discovery of tricyclic antidepressants and their mode of action, in Parnham MJ, Bruinvels J (eds). *Discoveries in Pharmacology*, Volume 1. New York, Elsevier, 1983, pp 233-247.
202. Stevens C. Statement before the House Subcommittee on Labor, Health and Human Services, April 30, 1987.
203. Pihl A. UICC Study Group on chemosensitivity testing of human tumors. Problems – applications – future prospects. *International Journal of Cancer* 1986; 37: 1-5.
204. Gura T. Systems for identifying new drugs are often faulty. *Science* 1997; 278: 1041-1042.
205. Anon. Drug discovery screen adapts to change. *Journal of the National Cancer Institute* 1990; 82: 1087.
206. Waldren C, Correll L, Sognier MA, Puck TT. Measurement of low levels of x-ray mutagenesis in relation to human disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1986; 83: 4839-4843.
207. www.biopta.com, www.asterand.com.
208. Hayflick L. The choice of the cell substrate for human virus vaccine production. *Laboratory Practice* 1970; 19: 58-62.
209. Beale AJ. Use of tissue cultures for testing vaccines. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1978; 71: 681-686.
210. Hayflick L. Human virus vaccines: Why monkey cells? *Science* 1972; 176: 183-184.
211. Hendriksen CFM. *Laboratory Animals in Vaccine Production and Control: Replacement, Reduction and Refinement*. Boston, Kluwer Academic Pub, 1988.
212. Metz B, Hendricksen CF, Jiskoot W, Kersten GF. Reduction of animal use in human vaccine quality control: opportunities and problems. *Vaccine* 2002; 20: 2411-30.
213. www.hurelcorp.com.
214. www.entelos.com, www.physiome.org.
215. Chu WL. Xceleron leads EU microdose programme. *Drugresearcher.com* Jan. 31, 2006. www.drugresearcher.com/news/ng.asp?id=65500.
216. Mucke, HAM. Microdosing in translational medicine: Pros and cons. *A CHA Advances Report* May 2006, Cambridge Healthtech Associates. www.advancesreports.com/ExecSum/Microdosing%20Executive%20Summary_MG.pdf.
217. Bazell RJ. Smoking dogs: Tobacco institute tries to discount cancer studies. *Science* 1970; 170: 515.
218. Auerbach O, Hammond EC, Kirmian D, Garfinkel L. Effects of cigarette smoking on dogs II. Pulmonary neoplasms. *Archives of Environmental Health* 1970; 21: 754-768.
219. Gluck JP, Kubacki SR. Animals in biomedical research: The undermining effect of the rhetoric of the besieged. *Ethics and Behavior* 1991; 2: 157-173.
220. Weibers DO, Leaning J, White RG. Animal protection and medical science. *The Lancet* 1994; 343: 902-904.
221. Kaufman SR. Animal protection and medical science [letter]. *The Lancet* 1994; 343: 1574.
222. Dunayer J. Censored: Faculty who oppose vivisection. *Z Magazine*, April 1993, pp. 57-60.
223. Arluke A. The ethical socialization of animal researchers. *Lab Animal* June 1994, pp 30-35.
224. Moore EJ. Animal Experiments [letter]. *The Lancet* 1986; 1 (8487): 975.
225. Phillips M. *Savages, drunks and lab animals: The researcher's perception of pain*. *Society and Animals* 1993; 1: 61-81.
226. Howell DA. Antivivisection [letter]. *British Medical Journal* 1983; 286 (6381): 1894.
227. Rowan AN. Is justification of animal research necessary? [letter]. *Journal of the American Medical Association* 1993; 269: 1113-1114.
228. Buyukmihci NC. Consistency in treatment and moral concern. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1995; 206: 477-480.
229. Archibald K. No need for monkeys [letter]. *New Scientist* July 1, 2006, p 26.
230. Masson JM, McCarthy S. *When Elephants Weep: The Emotional Lives of Animals*. New York, Delacorte Press, 1995.
231. Griffin DR. *Animal Minds*. Chicago, University of Chicago Press, 1992.
232. Bekoff M. *The Smile of a Dolphin*. New York, Discovery Books, 2000.

233. Langford DJ et al. Social modulation of pain as evidence for empathy in mice. *Science* 2006; 312 (5782): 1967-1970.
234. Fouts RS. *Next of Kin*. New York, William Morrow, 1997.
235. Patterson F, Linden E. *The Education of Koko*. New York, Rinehart & Winston, 1991.
236. *AMA White Paper. Use of Animals in Biomedical Research: The Challenge and Response*. American Medical Association, 1988.
237. U.S. Department of Agriculture. 2002 Farm Bill Amendment Section on Rats, Mice, and Birds. www.aphis.usda.gov/ac/farmbill2002.html.
238. www.sky.com/skynews/polls/displayresults/1,,91153-1003444-2,00.html.