
10. Sitzung der Bf3R-Kommission

Protokoll vom 16.11.2022

Die Bf3R-Kommission berät als ehrenamtliches und unabhängiges wissenschaftliches Sachverständigen-gremium das Deutsche Zentrum zum Schutz von Versuchstieren (Bf3R) am Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) in seinen wissenschaftlichen Aktivitäten, Aufgaben und Zielen in Fragen des Schutzes von Versuchstieren. Mit ihrer wissenschaftlichen Expertise berät die Kommission das Bf3R.

Die Kommission besteht aus 11 Mitgliedern, die für einen Turnus von vier Jahren über ein offenes Ausschreibungs- und Bewerbungsverfahren berufen wurden und sich durch wissenschaftliche Expertise auf ihrem jeweiligen Fachgebiet auszeichnen. Die Kommissionsmitglieder sind zur Verschwiegenheit gegenüber Dritten und zur unparteilichen Erfüllung ihrer Aufgabe verpflichtet. Eventuelle Interessenkonflikte zu einzelnen in der Sitzung behandelten Tagesordnungspunkten (TOPs) werden transparent abgefragt und offengelegt.

Aus dem vorliegenden Ergebnisprotokoll geht die wissenschaftliche Meinung der Bf3R-Kommission hervor. Die Empfehlungen der Kommission haben allein beratenden Charakter. Die Kommission selbst gibt keine Anordnungen und keine Gutachten heraus und ist dem Bf3R / BfR gegenüber auch nicht weisungsbefugt (und umgekehrt).

TOP 1 Begrüßung

Die Geschäftsführung (GF) der Bf3R-Kommission eröffnet die 10. Sitzung der Bf3R-Kommission als Hybridveranstaltung. Der Leiter des Bf3R sowie die Vorsitzende der Bf3R-Kommission begrüßen die Teilnehmenden.

TOP 2 Annahme der Tagesordnung und Abfrage von Interessenkonflikten

Die Vorsitzende der Bf3R-Kommission fragt nach Änderungswünschen zur Tagesordnung. Alle Punkte der Tagesordnung werden ohne Änderungen angenommen. Die Beschlussfähigkeit der Kommission wird festgestellt.

Die Vorsitzende fragt mündlich, ob Interessenkonflikte zu einzelnen TOPs oder speziellen Themen bestehen. Es wird kein Interessenskonflikt festgestellt.

TOP 3 Entwicklung der wissenschaftlichen Leistung von 2015 bis 2021

Der Leiter des Bf3R referiert über die wissenschaftliche Leistung der Abteilung seit Gründung des Bf3R (2015) bis 2021, und schlüsselt dabei Originalartikel, Übersichtsartikel und Drittmittel auf. Im Durchschnitt erzielt die Abteilung 22-24 Publikationen in Fachzeitschriften pro Jahr. Die Publikationen der Abteilung werden Open Access zur Verfügung gestellt, auch auf Open Data (Fair Principles¹, Projekt DEAL² zur Bundesweiten Lizenzierung großer Wissenschaftsverlage) wird besonderer Wert gelegt.

1 <https://www.go-fair.org/fair-principles/>

2 <https://www.projekt-deal.de/>

Bei den Publikationen wird der Schwerpunkt weniger auf den Impact Faktor gelegt, sondern auf die Auswirkungen und Akzeptanz im jeweiligen Wissenschaftsbereich sowie die Zitationen. Die Einwerbung von Drittmitteln konnte im Vergleich zu den Vorjahren gesteigert werden. Es wird berichtet, dass der überwiegende Arbeitsaufwand der Abteilung in behördliche Aufgaben fließt (ca. 75 %; z. B. Nationaler Ausschuss, Prüfrichtlinienprogramm der OECD (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung), §46 TierSchutzVersV), 25 % sind Forschungsleistung.

Nachfragen aus der Kommission:

Auf Nachfrage der Kommission erläutert der Leiter des Bf3R, dass sich das Verlagswesen stark verändert und die Kosten steigen. Die Vorsitzende der Kommission erklärt, dass die Sorgfalt und Transparenz, die durch die Veröffentlichung von Nichttechnischen Projektzusammenfassungen (NTP) über die Bf3R Datenbank (und damit verbundene Publikationen) entsteht zu begrüßen ist, sieht jedoch ein Missverhältnis zur Nahrungsmittelindustrie. Der Leiter des Bf3R erkennt die Problematik, erläutert aber die unterschiedlichen ethischen Auffassungen und Rechtsgrundlagen. Ein Mitglied der Kommission ergänzt, dass Erkenntnisse aus dem Versuchstierschutz auf die Nutztierhaltung übertragen werden können. Die Vertreterin des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) bestätigt die Relevanz hierfür und laufende Diskussionen. Die Vorsitzende der Kommission erfragt den Stand des C. elegans Projekts zum Thema Mischtoxizität, ein Thema, dass zwar sehr relevant sei, aber eventuell auch vermehrt Tierversuche zur Folge haben kann. Der Leiter des Bf3R erläutert, dass auch aufgrund der Einwerbung verschiedener Drittmittelprojekte und der damit verbundenen Personaleinbindung das C. elegans Projekt derzeit nicht weiterbearbeitet werden kann. Die Vorsitzende der Kommission bittet darum, dass bei einer der nächsten Sitzungen das Thema „Mixture Assessment“ aufgegriffen wird. Ein Mitglied der Kommission begrüßt den Fokus auf Open Access Publikationen und regt an, in Zukunft die Publikationsleistung in 3 Kategorien mit entsprechender Zuteilung der Zahlen zu gliedern: i) Metaanalysen, ii) Laborarbeiten, iii) Sonstige. Externe Kooperationen und Vernetzung sollten stärker betont werden. Der Leiter des Bf3R bestätigt, dass es auf die Auseinandersetzung mit dem Thema ankommt und auch hochrangige Journale intransparent agieren können. Ein Mitglied der Kommission fragt, ob das PARC Drittmittelprojekt den 75 % behördlichen Aufgaben oder 25 % Forschungsleistung zuzuordnen ist. Ein Mitarbeiter des Bf3R erläutert, dass es sich um ein Forschungsprojekt handelt, es jedoch Überschneidungen mit den behördlichen Aufgaben gibt. Es ist zu erwarten, dass viele Bewertungsstrategien aus diesem Projekt hervorgehen werden. Die Vorsitzende der Kommission ergänzt, dass das Besondere der Zusammenschluss vieler öffentlicher Institutionen ist, nur die Industrie sei ausgeschlossen. Ein Mitarbeiter des Bf3R ergänzt, dass diese Vernetzung besonders sei, da alle europäischen Mitgliedstaaten, viele Behörden und Universitäten beteiligt sind.

TOP 4 Aktueller Sachstand der bisher vorgestellten Projekte

a. Automatisierung der Mouse Grimace Scale

Eine Mitarbeiterin des BfR berichtet über den aktuellen Stand des Forschungsprojekts zur automatischen Analyse der Gesichtsausdrücke von Mäusen als mögliche Refinement-Maßnahme. Auf diesem Feld gibt es eine hohe Forschungsaktivität. Der Gesichtsausdruck der Tiere ist z. B. bei Schmerzen verändert. Dabei werden fünf sogenannte „Facial Action Units“ beurteilt: Wangen- und Nasenwölbung, Augenöffnung, Position der Ohren und Vibrissen. Je höher der Score, desto schlechter der Zustand des Tieres. Die Automatisierung der Grimace Scale soll nicht die Tätigkeit der Tierpflegenden ersetzen, sondern eine Hilfestellung für diese sein. Für den Machine-Learning-Ansatz mussten die Bilder von Mäusen zunächst von Menschen auf der Mouse Grimace Scale beurteilt werden. Dabei stellte sich bereits heraus, dass einige der „Facial Action Units“ (v.a. die Nasenwölbung) schwieriger als andere zu beurteilen sind. Die durch den Menschen generierten Scores wurden verwendet, um die Bilder in zwei Klassen einzuteilen (binäre Klassifizierung): „Wohlbefinden gestört“ und „Wohlbefinden ungestört“. Das neuronale Netz erzielt eine Genauigkeit von bis zu 99 %, zwischen den beiden Klassen zu differenzieren, wenn mehrere Bilder pro Tier und Zeitpunkt für die Entscheidungsfindung genutzt werden. Allerdings erzielte ein neuronales Netz, das auf Fotos von einer bestimmten Behandlung trainiert wurde, ein schlechteres Ergebnis bei Fotos einer anderen Behandlung. Aufgrund dieser mäßigen Generalisierung (Übertragbarkeit) erscheint es sinnvoll, dass Datensätze verschiedener Behandlungen und Mausstämme zum Training von neuronalen Netzen verwendet werden. Mithilfe der „Feature Importance Visualization“ wurde analysiert, welchen Beitrag die verschiedenen Pixel (im Bild) auf die Entscheidung des neuronalen Netzes hatte – dies kann in Form von Heatmaps visualisiert werden. Die Heatmaps zeigten, dass das neuronale Netz insbesondere Elemente im Gesicht, die auch aus der Mouse Grimace Scale bekannt sind, für die Entscheidungsfindung nutzte. Im weiteren Verlauf des Projektes soll über die binäre Klassifizierung hinausgegangen werden. Es wird angestrebt, die entsprechenden Scores auf der Mouse Grimace Scale (also 0–10) vorherzusagen.

Nachfragen aus der Kommission:

Die Kommission begrüßt das Vorhaben, ein Mitglied erfragt, ob die KI- (künstliche Intelligenz) gestützte Beurteilung mit entsprechender Ausstattung ausreichend ist. Dazu kann derzeit keine Einschätzung getroffen werden, da das System noch nicht anwendungsbereit ist. Eine weitere Frage zielt darauf ab, wie viel investiert werden sollte, um einen guten Trainingseffekt zu erreichen, da auch eine Überstandardisierung möglich wäre. Die Mitarbeiterin des Bf3R antwortet, dass z. B. physiologisches von pathophysiologischem Blinzeln gut unterschieden werden kann, wenn mehrere, serielle Bilder genutzt werden. Ein Kommissionmitglied fragt, ob das Lernen der KI überwacht wird, oder ob das nicht-kontrollierte Anlernen möglicherweise Dinge erfassen würde, die sonst übersehen werden, die aber durchaus prädiktiv sein könnten. Da auf einem Bildausschnitt eines Mausgesichts auch in der Regel Teile des Rückens der Tiere zu erkennen sind, besteht die Möglichkeit, dass das neuronale Netz diese Bildinformationen für die Entscheidungsfindung nutzt. Daher wurde in dem Projekt die „Feature

Importance Visualization“ durchgeführt – diese zeigt, dass das neuronale Netz vor allem Eigenschaften im Gesicht der Mäuse verwendete. Ein Kommissionsmitglied merkt an, dass die Genauigkeit steigt, wenn alle Merkmale trainiert und möglichst viele Datensätze genutzt werden. Weiter wird ausgeführt, dass ein Algorithmus für alle Tiere und Situationen im Forschungsalltag entwickelt werden müsste, und eine Überstandardisierung kontraproduktiv sein kann. Ein weiteres Kommissionsmitglied ergänzt, dass letztlich immer die finale Einschätzung durch einen Fachtierarzt/eine Fachtierärztin getroffen werden muss.

b. animalstudyregistry.org

Eine Mitarbeiterin des Bf3R stellt den aktuellen Stand des Projekts animalstudyregistry.org vor und erbittet strategische Hinweise zur Anerkennung und Steigerung der Präregistrierungen von Tierversuchen. Hintergrund der schlechten Translation präklinischer Forschung in die klinische Anwendung sind u. a. fehlende Reproduzierbarkeit, Nichtveröffentlichung von Negativdaten, p-Hacking, HARKing. Diesen Problemen kann mit der Präregistrierung von Tierversuchen vor Beginn der Versuche vorgebeugt werden - eine Praxis die in der klinischen Forschung Standard ist. Die ASR wurde 2019 online gestellt, Studien können innerhalb von zwei Wochen nach Eingabe gelöscht oder geändert werden, sobald ihnen eine DOI (Digital Object Identifier) zugeordnet ist, sind Änderungen nicht mehr möglich, sondern nur Kommentierungen. Es kann ein Embargo von fünf Jahren beantragt werden, in denen lediglich eine Kurzzusammenfassung und der Name der Institution, an der die Versuche durchgeführt werden, sowie optional der Name des/der Autor/in öffentlich einsehbar sind. Es werden zwar Studien in animalstudyregistry.org präregistriert, es sind aber insgesamt zu wenige. Durch ein neues Design der Webseite sowie des Logos, durch Vorträge, Publikationen, Workshops bei Konferenzen und die Organisation einer Summer School wurde bereits versucht, die Attraktivität, Vernetzung und Reichweite von animalstudyregistry.org zu erhöhen. Es werden weitere Möglichkeiten zur Erweiterung der Reichweite vorgestellt: *i)* niedrighschwellige Präregistrierung über drei Qualitätsstufen: 1. Registrierung einer Hypothese, 2. Registrierung methodischer Informationen, 3. Registrierung des Studiendesigns und des Auswertungsplans; *ii)* Ausweitung auf Präregistrierung von In-vitro-Versuchen zur Qualitätssicherung von Alternativmethoden; *iii)* Vernetzung mit anderen Open Science Tools zur Erhöhung der Nutzerfreundlichkeit. Weiter soll ein e-learning Modul zur Präregistrierung über die Charité zur Verfügung gestellt werden. Weitere Vorschläge können an support-asr@bfr.bund.de gesandt werden.

Nachfragen aus der Kommission:

Ein Kommissionsmitglied fragt, ob es Rückmeldungen gibt inwieweit andere Länder die animalstudyregistry.org nutzen oder kopieren. Der Zugriff ist aus allen Ländern möglich und wird auch genutzt (u. a. USA, Singapur) somit besteht nicht die Notwendigkeit, animalstudyregistry.org zu kopieren, es gibt aber auch andere Register (z. B. in den Niederlanden preclinicaltrials.eu). Ein Mitglied des Bf3R ergänzt, dass die EFSA Interesse gezeigt hatte, ein solches System zu übernehmen, animalstudyregistry.org jedoch für deren Ansprüche zu umfangreich war, weshalb sie eine eigene Datenbank aufgebaut haben. Ein Kommissionsmitglied erläutert den Hintergrund, dass die EFSA Interesse daran hat, im Vorfeld zu erfahren, welche In-vivo-Studien die Industrie plant. Ein Kommissionsmitglied merkt an, dass im Wissenschaftsbereich die

Publikation von Negativdaten leider weiterhin nicht anerkannt ist und fragt ob man animalstudyregistry.org nicht an die Veröffentlichung der Nichttechnischen Projektzusammenfassungen (NTPs) knüpfen kann. Die Mitarbeiterin des Bf3R erklärt, dass Negativdaten nicht zwingend durch Publikationen, sondern z. B. auch auf Preprintservern veröffentlicht werden können. Die Vertreterin des Ministeriums ergänzt, dass die Präregistrierung vor 2010 an die NTPs hätte geknüpft werden können, dies jetzt jedoch dem geltenden EU Recht widerspräche. Ein Kommissionmitglied erläutert, dass der Aufwand zur Beantragung von Tierversuchen in Deutschland merklich gestiegen sei, und im internationalen Vergleich die Konkurrenzfähigkeit in Gefahr ist, wenn noch mehr administrativer Aufwand hinzukäme. Insofern sei die internationale Wissenschaftsgemeinschaft beim Thema Präregistrierung von Bedeutung. Der Leiter des Bf3R erläutert, dass der zeitliche Aufwand der Präregistrierung im Vergleich zur Gesamtdauer einer Studie marginal sei, dafür aber die Qualität signifikant steige, insofern müsse dieser Aufwand geleistet werden. Das Kommissionmitglied erläutert, dass die Vereinfachung der Prozesse die Akzeptanz steigern würde. Ein Mitglied der Kommission fragt, ob sich im Rahmen der geplanten Digitalisierung der Tierversuchsanträge, diese nicht mit der Präregistrierung koppeln ließen. Dieser Vorschlag wird begrüßt. Die Kommissionsmitglieder sind sich einig, dass zur Steigerung der Akzeptanz das Aufzeigen der Vorteile für den Einzelnen wichtig ist. Es könnte beispielsweise am Ende des Tierversuchsantrags gefragt werden, ob eine Studie präregistriert wird, und falls nicht, eine Begründung erfolgen muss. Weiter sollen die Wissenschaftsverlage aufzeigen, dass die Präregistrierung die Publikationsprozesse vereinfachen kann, sodass der Mehrwert für die Forschenden ersichtlich wird. Auch die Drittmittelgeber werden in der Pflicht gesehen, die Präregistrierung zu fördern. Ein Mitglied des Bf3R ergänzt, dass die Präregistrierung vor Beginn der Versuche erfolgen sollte, da dies Vorteile für die Versuchsplanung bringt und außerdem der Verpflichtung zur Transparenz entspricht.

c. Besuch der Aquakultur

Die Vertreterin des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) berichtet, dass das Ministerium vom Schmerzempfinden bei Fischen ausgeht und aus diesem Grund das Tierschutzgesetz für den Nutztierbereich angepasst werden soll. Es wird gebeten, dass das Bf3R das BMEL über Aktivitäten und eigene Forschungsergebnisse hinsichtlich der Schmerzentwicklung bei Fischen informiert.

TOP 5 Aktuelle Themen des Bf3R

Die neue Fachgruppenleiterin der FG91 ZEBET stellt sich und ihre bisherige Forschungslaufbahn vor. Die Kommissionsmitglieder heißen sie willkommen. Die Vorsitzende der Kommission bittet, dass bei der nächsten Sitzung die zukünftige thematische Ausrichtung der Fachgruppe vorgestellt wird.

TOP 6 Einordnung neuer Gesetze bzw. Gesetzesänderungen (TierSchG, TierAM) im Hinblick auf praktische Umsetzung

Ein Mitarbeiter des Bf3R berichtet über die Einstellung des seit 2018 anhängigen Verfahrens wegen einer Verletzung der EU-Richtlinie 2010/63/EU (sog. Vertragsverletzungsverfahren).

Aufgrund des anhängigen Vertragsverletzungsverfahrens wurden im Jahr 2021 das Tierschutzgesetz sowie die Tierschutzversuchstierverordnung und die Versuchstiermeldeverordnung novelliert. Durch die förmliche Einstellung des Vertragsverletzungsverfahrens im Juli 2022 hat die EU-Kommission die EU-rechtskonforme Umsetzung der Richtlinie 2010/63/EU in nationales Recht anerkannt. Weiter erläutert der Mitarbeiter die Empfehlungen des Nationalen Ausschusses (NA) zur Berücksichtigung von Umweltbelangen in Tierversuchsanträgen, zur tierschutzgerechten Tötung von Föten/Embryonen und tragender Muttertiere sowie zur Weitergabe von Stellungnahmen von Tierschutzbeauftragten an die Kommission nach § 15 TierSchG³. Darüber hinaus wird über zwei eingereichte und Anfang des Jahres 2023 erscheinende Publikationen des NA zum „vernünftigen Grund bei der Tötung überzähliger Versuchstiere“ (Fachzeitschrift Natur und Recht (NuR)) sowie über die Teilnahme des NA am „Runden Tisch zum Umgang mit sogenannten überzähligen Tieren – der Versuch einer gemeinsamen Lösung“ in Nordrhein-Westfalen berichtet. Im Jahr 2023 ist zudem eine Veranstaltung zur Thematik der überzähligen Versuchstiere am Bf3R geplant, bei der die Verwendung weiblicher Tiere, die Belastungseinschätzung alter Versuchstiere sowie landwirtschaftliche Versuchstiere adressiert werden sollen.

Nachfragen aus der Kommission:

Ein Kommissionmitglied hinterfragt die Belastungseinschätzung von Versuchstieren anhand des Alters und Abgabe zur Verfütterung. Der Mitarbeiter des Bf3R erläutert, dass die Verfütterung grundsätzlich sinnvoll ist. Die Tiere werden aber zu einem bestimmten Versuchszweck gezüchtet und können rechtlich nicht ohne weiteres für einen anderen (Neben-)Zweck (nämlich die Verfütterung) verwendet werden. Gerade mit Blick auf den gesetzlich geforderten vernünftigen Grund zur Tötung von Tieren muss der Gesetzgeber hier Rechtsklarheit schaffen. Der NA spricht sich für die rechtlich zulässige Möglichkeit der Verfütterung aus. Das Vorliegen eines vernünftigen Grundes zur Tötung von Versuchstieren muss stets anhand des Einzelfalls erörtert werden (Abwägung). Der Mitarbeiter des Bf3R führt aus, dass in Deutschland der Maßstab des „vernünftigen Grundes“ für alle Tiere und damit eben auch Versuchstiere gilt. Anders sei dies in Österreich, das rechtlich ebenfalls den vernünftigen Grund zur Tötung von Tieren fordert, das Versuchstierrecht aber in einem eigenständigen Gesetz geregelt ist, und Regelungen des allgemeinen Tierschutzgesetzes in Österreich grundsätzlich keine Anwendung auf Versuchstiere finden. Der Leiter des Bf3R bittet um Zuschrift per E-Mail mit Ideen für die (oben genannte) geplante Veranstaltung am BfR 2023.

³ https://www.bf3r.de/de/empfehlungen_des_nationalen_ausschusses_tierschg_-276697.html

Ein Kommissionsmitglied fragt, ob die Novellierung des Arzneimittelgesetzes infolge der neuen EU-Tierarzneimittelverordnung eine Auswirkung auf den Einsatz von Arzneimitteln (z. B. von Tamoxifen) bei Versuchstieren habe bzw. die bisherige Problematik löst. Ein Mitglied des Bf3R antwortet, dass sich der NA dieser Problematik bewusst ist und sich im Vorfeld darum bemüht hat, dass dieser Aspekt bei dem Verfassen der neuen Verordnung berücksichtigt wird. Die rechtliche Prüfung des Einsatzes von Arzneimitteln bei Versuchstieren ist aufgrund der umfassenden Verordnung sehr komplex. Der Nationale Ausschuss steht aber hierzu in Austausch mit der Universität Leipzig.

TOP 7 Informationen aus dem Wissenschaftlichen Beirat

Die stellvertretende Vorsitzende der Kommission berichtet, dass eine Untergruppe des wissenschaftlichen Beirats in der Legislaturperiode 2021-2022 das BfR in Vorbereitung auf den Besuch des Wissenschaftsrats 2023 evaluiert hat. Im Ergebnis soll ein stärkerer Austausch mit Universitäten angestrebt werden, weiter seien bei der Leistung nicht nur peer-reviewed Publikationen zu berücksichtigen, sondern auch die Stellungnahmen des BfR. Es wird erläutert, dass der wissenschaftliche Beirat an der Evaluation der Nachwuchsgruppen beteiligt war, außerdem wurde eine neue Kommission für Tätowiermittel gegründet. Das 20-jährige Jubiläum des BfR wurde gefeiert.

TOP 8 Verschiedenes

Ein Mitglied der Kommission erfragt den Stand der Diskussion um Tierversuche zur Herstellung rekombinanter Antikörper. Der Vorsitzende des Bf3R erläutert, dass dies ein wichtiges Thema sei, in das der NA sich einbringt. Auch andere Länder sind aktiv (u. a. Vertretung des NA Niederlande, nationales Symposium in Polen), die Empfehlungen der ECVAM (EU Reference Laboratory for alternatives to animal testing)⁴ werden nicht als gerechtfertigt angesehen, die wissenschaftliche Diskussion sei weiter nötig, verschiedene Publikationen greifen das Thema auf. Gegenüber anfragenden Behörden wird entsprechend kommentiert. Anfragen zum Stand des Themas in Brüssel können an Herrn Garthoff gerichtet werden.

Der Leiter des Bf3R erläutert abschließend, dass sich der NA in der Wissenschaft etabliert habe und sich als Servicebereich für die Wissenschaft versteht.

Die Vorsitzende bedankt sich für die Teilnahme aller und schließt die Sitzung.

⁴ Europäische Kommission, Gemeinsame Forschungsstelle, Barroso, J., Halder, M., Whelan, M., *EURL ECVAM recommendation on non-animal-derived antibodies*, Amt für Veröffentlichungen der Europäischen Union, 2020, <https://data.europa.eu/doi/10.2760/80554>