Fallzahlberechnung im tierexperimentellen Alltag, Fallbeispiele und die wichtigsten Problemfelder

Lothar Kreienbrock

Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung

WHO Collaborating Centre for Health at the Human-Animal-Environment Interface

Tierärztliche Hochschule Hannover

"… Wieviele Versuchstiere müssen aufgenommen werden, damit eine Dosis-Effekt-Beziehung aufgedeckt werden kann? …

Formulierungen dieser Art sind häufig gestellte Fragen im Rahmen der biometrischen Beratung zu empirischen Untersuchungen in der veterinärmedizinischen Praxis. Wenn auch jede dieser Fragen jeweils in ihrem individuellen Kontext verstanden und beantwortet werden muss, so führen diese Fragen doch stets zur generellen Formulierung einer wissenschaftlichen Hypothese. Diese wird im Sinn der biometrischen Methodik durch die Auswertung mittels statistischer Testverfahren bearbeitet, und so führt jede Frage nach einer adäquaten Untersuchungszahl immer auch zu einem Schätzer, einem statistischen Testproblem, zur Angabe von Fehlerwahrscheinlichkeiten und zur Angabe der Genauigkeit empirischer Untersuchungen. Der notwendige Dialog zwischen Biometrie und Veterinärmedizin, zwischen statistischen Methoden und ärztlichen Diagnosen, zwischen mathematischen Modellen und physiologischen Phänomenen, ist häufig von Unkenntnis gegenüber den statistischen Voraussetzungen der jeweiligen empirischen Untersuchung geprägt. … "

(aus Glaser & Kreienbrock, Stichprobenplanung bei veterinärmedizinischen Studien. Schlütersche, Hannover, 20011)

Dieses Zitat aus einem Leitfaden zur Berechnung des notwendigen Stichprobenumfangs - mittlerweile über zehn Jahre alt – ist auch heute immer noch aktuell, wie viele in ihrer täglichen biometrischen Beratungspraxis feststellen können. Dies gilt generell für viele empirische Untersuchungen in den Anwendungswissenschaften, besonders aber auch im tierexperimentellen Versuchswesen. Während klinische Studien in der Anwendungspraxis meist als Versuche am Ende eines langjährigen Entwicklungsprozesses angesehen werden müssen, sind Tierversuche als Mittel der präklinischen Forschung oder der Grundlagenforschung oft am Beginn eines mehrstufigen Forschungsprozesses stehend anzusehen. Dies führt dann häufig zu Unwissen über die zu benennenden Planungsparameter einer Fallzahlplanung. Grundsätzlich liegen zudem bei den Forschungsteams auch nur wenige bis keine Kenntnisse zu modernen biometrischen Auswertungsmethoden und Studiendesigns vor. Dies führt oft dazu, dass die gesetzlich vorgeschriebenen Tierversuchsanträge lückenhaft oder gar falsch sind, so dass zum Teil viel zu hohe aber auch manchmal zu niedrige Tierzahlen beantragt werden.

Im Vortrag wird über Erfahrungen aus einer nunmehr über 15 Jahren andauernden Tätigkeit im Zusammenarbeit mit der Niedersächsischen Kommission nach § 15 des Tierschutzgesetzes berichtet. Beginnend mit Anfragen von Kommissionsmitgliedern zur Erläuterung der "komplexen Formeln" konnte festgestellt werden, dass

* Formblätter zu den Anfragen fehlerhaft waren (z. B. "bitte geben Sie den p-Wert an")
* Anträge unvollständig waren (z. B. fehlen α oder β oder σ oder Δ)
* Anträge falsche statistische Auswertungsmethoden zur Berechnung enthielten (z. B. t- anstatt χ2-Test)
* sehr oft die Komplexität des Studiendesigns nicht angemessen bei der Berechnung Berücksichtigung fand (z. B. bei adaptiven oder sequentiellen Designs).

Neue Formblätter und Schulungen, Glossare, Lehrbücher (s.o.) u. A. wurde erstellt, aber ein Trend zu einer Verbesserung der Qualität lässt sich nicht feststellen. Zudem werden aktuell (nicht nur wegen der derzeitigen Pandemie) immer mehr Anträge gestellt. Auch müssen nach einer Reform des Tierschutzgesetzes nunmehr nicht nur antragspflichtige sondern auch anzeigepflichtige Tierversuche die selben Formblattprozeduren durchlaufen, so dass der Kreise der Durchführenden erheblich erweitert wurde.

Um eine Grundlage zu einer weiteren Verbesserung der Antragstellung zu erzielen, wurde in Zusammenarbeit mit der in Niedersachsen zuständigen Zulassungsbehörde (Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, LAVES) ein systematischer Katalog der häufigsten Antragsfehler in Zusammenhang mit der Fallzahlplanung entwickelt und jeweils Strategien zugeordnet, wie dieser Mangel mittel- und langfristig abgestellt werden. Dies soll helfen, die Qualität der Anträge zu verbessern, damit die Arbeitsbelastung der Beteiligten und hierdurch die Bearbeitungszeit zu reduzieren und letztlich die Anzahl der zu beantragenden Tiere zu verringern.

Im Vortrag wird dieser "Katalog der Kritik" an Hand von Beispielen erläutert. Der Vortrag versteht sich dabei auch als Aufruf an alle Interessierten innerhalb der Biometrischen Gesellschaft sich in diesen Prozess mit einzubringen

Diesen Vortrag halte ich auch zu Ehren von Prof. Dr. Karl-Heinz Waldmann, Direktor der Klinik für kleine Klauentiere und forensische Medizin und Ambulatorische Klinik der Tierärztlichen Hochschule Hannover und langjährigen Vorsitzenden der Niedersächsischen Tierversuchskommission nach § 15 des Tierschutzgesetzes, der leider am 27. Juni 2021 viel zu früh verstorben ist.