Wegleitung für die statistische Versuchsplanung

1. Ausgangslage

Art. 137 der Tierschutzverordnung (TSchV) definiert Kriterien, nach denen das unerlässliche Mass von belastenden Tierversuchen bei Bewilligungsanträgen beurteilt wird[1]. Genannt werden dabei auch methodische Anforderungen an die statistische Versuchsplanung, insbesondere in Art. 137 Abs. 4 TSchV. So muss der Versuch mit der **kleinsten zur Erfüllung des Versuchszwecks notwendigen Tierzahl** durchgeführt werden (lit. a). Ebenso müssen die **Verfahren zur Auswertung der Versuchsergebnisse zweckmässig** sein und die statistischen Verfahren dem aktuellen Stand des Wissens entsprechen (lit. b). Schliesslich sind die einzelnen Teile des Versuchs **zeitlich gezielt gestaffelt** zu planen (lit. c). Dies stellt **vergleichsweise hohe Anforderungen** an das statistische Design und die Auswertung von Tierversuchen. Sind die Informationen zu Versuchsplanung und -auswertung unzureichend, um eine Beurteilung der instrumentellen Unerlässlichkeit vorzunehmen, oder weist das Gesuch widersprüchliche Angaben zu den Tierzahlen auf, sind laut dem Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV)[2] die **formellen Kriterien für eine Rückweisung** erfüllt.

2. Zweck

Das vorliegende Dokument dient als Wegleitung für Gesuchsstellende und Tierschutzbeauftragte gemäss Art. 129a TSchV und enthält Erläuterungen zu den Angaben betreffend experimentelles Design und statistische Analyse im Rahmen von Bewilligungsgesuchen für Tierversuche. Es beschreibt die statistischen Aspekte, die bei der Planung eines Tierversuchs berücksichtigt und im Gesuch nachvollziehbar dargelegt werden müssen. Ziel der Wegleitung ist es, Gesuchstellende und Tierschutzbeauftragte bei der Erstellung vollständiger, konsistenter und nachvollziehbarer Gesuchsunterlagen zu unterstützen. Sie soll sicherstellen, dass für die Beurteilung der Bewilligungsfähigkeit alle erforderlichen Angaben zur statistischen Versuchsplanung vorliegen. Dadurch sollen Rückweisungen unvollständiger Gesuche sowie zusätzliche Rückfragen auf ein Minimum reduziert und das Bewilligungsverfahren effizienter gestaltet werden.

Erläuterungen zu den Angaben über die statistische Versuchsplanung

Im Folgenden sind die Fragen aufgeführt, die für die Beurteilung der statistischen Versuchsplanung entscheidend sind, insbesondere im Zusammenhang mit den **Ziffern 20, 22, 23, 28, 29, 30 und 31 im Antragsformular (Form A) sowie den dazugehörigen Anhängen** (vgl. dazu nachfolgend «Anhang: Relevante Grundlagen aus den Erläuterungen zu Form A»[3]).

Ziffer 20

– Ist der angestrebte Kenntnisgewinn nachvollziehbar im Gesuch beschrieben?[4]

Ziffer 22

– Können alle Forschungsfragen / Hypothesen dem unter Ziffer 20 angegebenen Erkenntnisgewinn zugeordnet werden?

Ziffer 23

– Können alle Subexperimente eindeutig den unter Ziffern 20 und 22 beschriebenen Zielen zugeordnet werden?

Ziffer 28

– Können die genannten Parameter mind. einem unter den Ziffern 20 und 22 beschriebenen Versuchszielen zugeordnet werden?
– Können die genannten Parameter mind. einem der unter Ziffer 29 beschriebenen primären und sekundären Endpunkte zugeordnet werden?
– Sind die genannten Parameter so beschrieben, dass klar wird, was erhoben wird und welche Masseinheiten verwendet werden?

Ziffer 29

– Ist für jedes Subexperiment ersichtlich, wie viele Gruppen pro Experiment und wie viele Tiere pro Gruppe eingesetzt werden? Die Einreichung eines maschinenlesbaren Übersichtsdokuments (.xlsx oder .csv) wird empfohlen.
– Stimmen die Tierzahlen unter Ziffer 29 mit den in Ziffer 9, Form A, beantragten Tierzahlen überein?
– Ist für jedes Subexperiment Verblindung und Allocation Concealment sichergestellt und beschrieben?[5]
  – Falls Verblindung und/oder Allocation Concealment nicht vollständig möglich ist: Ist begründet, warum dies der Fall ist und werden Massnahmen zur Beschränkung von Verzerrungen ergriffen?
– Werden die Einschluss- und Ausschlusskriterien genannt?
– Ist für jedes Subexperiment die Randomisierung sichergestellt und beschrieben? Falls nein: Ist nachvollziehbar begründet, weshalb eine Randomisierung nicht möglich ist?
– Können die primären und sekundären Endpunkte (Outcome-Variablen) einem der unter 20 und 22, Form A, beschriebenen Versuchszielen zugeordnet werden?[6]
– Sind für jedes Subexperiment oder zu testende Hypothese die folgenden Angaben vorhanden oder sind Abweichungen davon überzeugend begründet?
  – Ist die konkret zu testende Hypothese genannt?
  – Ist ein statistisches Modell beschrieben, das zur Auswertung verwendet wird?[7]
  – Ist angegeben, welche deskriptiven Statistiken erstellt werden?
  – Ist angegeben, welche Tests (inkl. angestrebte Typ-I- und Typ-II-Fehlerrate) zur Auswertung verwendet werden?
  – Ist angegeben, welche paarweisen Vergleiche vorgenommen werden?
  – Wird eine Korrektur für multiples Testen vorgenommen?[8]
  – Bei Experimenten mit mehreren experimentellen Faktoren: Wird ein statistisches Modell verwendet, das mehrere solcher Faktoren berücksichtigt?[9]
  – Ist die experimentelle Einheit genannt?[10]
  – Bei mehrteiligen Versuchen (z. B. Pilot- und Hauptstudie) oder sequenziellen Designs: Sind die Kriterien beschrieben, anhand derer über den Übergang zur nächsten experimentellen Phase entschieden wird?[11]

Ziffer 30

– Ist für jedes Experiment eine nachvollziehbare Begründung der Tierzahlen vorhanden? (Verweis auf Erfahrungswerte ist grundsätzlich nicht ausreichend)[12]
– Sind die statistischen Methoden, die den Berechnungen zugrunde liegen, dieselben wie im statistischen Analyseplan oder wird die Abweichung begründet?

Endnoten

1 Merkblatt: Rechtliche Betrachtung zur Unerlässlichkeit von Tierversuchen und den Bewilligungsvoraussetzungen vom 04.12.2025 (https://www.blv.admin.ch/dam/de/sd-web/5ghz27Cgf5uu/merkblatt-rechtliche-betrachtung-unterlaesslichkeit-tierversuche-de.pdf)

2 Merkblatt: Rückweisung von ungenügenden Tierversuchsgesuchen vom 04.12.2025 (merkblatt-rueckweisung-ungenuegenden-tierversuchsgesuchen-de.pdf)

3 Gesuch um Bewilligung für die Durchführung von Tierversuchen: Erläuterungen zum Formular A von September 2020 (erlaeuterungen-form-a-de.pdf)

4 Vergleiche dazu die Schritte 1 bis 3 in der Wegleitung “Darstellung Erkenntnisgewinn und Gewichtung” (https://www.zh.ch/de/umwelt-tiere/tiere/versuchstiere-tierversuche/erlaeuterungen-zum-gesuch.html)

5 Unter «Allocation Concealment» (verdeckte Zuteilung) wird verstanden, dass die (randomisierte) Zuteilung der experimentellen Einheiten (Versuchstiere, Käfige mit Versuchstieren, Teile von Versuchstieren wie bspw. Hirnareale, etc.) zu den experimentellen Interventionsgruppen (bspw. verschiedene Therapien, verschiedene induzierte Gen-Knockouts, etc.) so erfolgt, dass die zuteilende Person keine Kenntnis darüber hat, welche Einheit welcher Interventionsgruppe angehört. Dadurch wird eine bewusste oder unbewusste Beeinflussung der Gruppenzuteilung (Selektionsbias) verhindert. Eine Umsetzung erfolgt z. B. durch Zuteilung mittels unbeteiligter Drittperson oder zentrale bzw. computergestützte (siehe Altman D G, Schulz K F. Concealing treatment allocation in randomised trials. BMJ 2001;323:446. doi:10.1136/bmj.323.7310.446). Unter «Verblindung» wird verstanden, dass die Gruppenzugehörigkeit der experimentellen Einheit den an Durchführung, Datenerhebung und Datenauswertung beteiligten Personen unbekannt ist. Der Zuteilungscode wird durch eine am Experiment unbeteiligte Person verwaltet und den verblindeten Personen erst nach Abschluss des Experiments und der dazugehörigen Datenanalyse offengelegt (siehe Day S J, Altman D G. Blinding in clinical trials and other studies. BMJ 2000; 321:504. https://doi:10.1136/bmj.321.7259.504).

6 Als primäre Endpunkte sind jene Resultate des Experiments zu wählen, welche die zentrale Forschungsfrage adressieren und eine möglichst klare Antwort darauf liefern. Sekundäre Endpunkte reichen für sich genommen nicht aus, um die Forschungsfrage zu beantworten, liefern aber für die Interpretation wichtige ergänzende Informationen (siehe McLeod C, Norman R, Litton E, Saville BR, Webb S, Snelling TL. Choosing primary endpoints for clinical trials of health care interventions. Contemp Clin Trials Commun. 2019 Nov 12;16:100486. doi: 10.1016/j.conctc.2019.100486. PMID: 31799474; PMCID: PMC6881606).

7 Das Modell sollte die erwähnten Co-Variablen und Blocking-Variablen mitberücksichtigen. Dabei sollte erwähnt werden, welche Variablen getestet werden und welche Variablen als "nuisance Variablen" einfliessen, ohne getestet zu werden.

8 Siehe dazu Albers, C. The problem with unadjusted multiple and sequential statistical testing. Nat Commun 10, 1921 (2019). https://doi.org/10.1038/s41467-019-09941-0

9 Siehe dazu Grüninger, S. L., & Frommlet, F. (2024). Half the price, twice the gain: How to simultaneously decrease animal numbers and increase precision with good experimental design. Laboratory Animals, 58(5), 411-418. https://doi.org/10.1177/00236772241260905

10 Siehe dazu: Lazic, S. E., Clarke-Williams, C. J., & Munafò, M. R. (2018). What exactly is 'N'in cell culture and animal experiments?. PLoS biology, 16(4), e2005282. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2005282

11 Bei mehrteiligen oder sequenziellen Versuchsanordnungen muss vorgängig festgelegt und dokumentiert sein, unter welchen Bedingungen die jeweils nächste Phase des Experiments durchgeführt wird und wann auf deren Durchführung verzichtet wird. Als Kriterien gelten beispielsweise ein definierter Mindesteffekt oder Schwellenwert im primären Endpunkt, technische Machbarkeits- und Qualitätskriterien der Pilotphase, Angaben zur beobachteten Belastung der Versuchstiere sowie – bei sequenziellen Designs – die statistischen Abbruchgrenzen für Wirksamkeit und Aussichtslosigkeit (zu sequenziellen Designs, siehe Neumann et al. (2017), Increasing efficiency of preclinical research by group sequential designs; https://doi:10.1371/journal.pbio.2001307)

12 Für die Bewilligung braucht es eine nachvollziehbare Begründung der Tierzahlen. Ein Verweis auf Erfahrungswerte ist nicht ausreichend. Die Begründung muss nicht zwingend einer Power-Berechnung entsprechend, jedoch muss auch bei explorativen Experimenten aus dem Antragstext hervorgehen, warum A) die Experimente nicht mit weniger Tieren durchgeführt werden können und warum B) die Tierzahlen ausreichend sind, um die gewünschten wissenschaftlichen Erkenntnisse zu erreichen. (Zum Beispiel Verweis auf Mindestanzahl von Zellen, die es für bioinformatische Auswertungen braucht, Verweis auf den maximal akzeptablen "margin-of-error" etc.

Anhang: Relevante Grundlagen aus den Erläuterungen zu Form A

Nachfolgend werden die im Antragsformular sowie den dazugehörigen Erläuterungen geforderten Angaben aufgeführt.

Nr.	Titel	Erläuterungen	Relevanz für statistische Versuchsplanung und -auswertung
20	Versuchsziel und Hintergrund	Beschreibung Kurze Beschreibung des Versuchsziels (max. eine Seite): – Beschreibung des Ziels, allgemeine Schilderung des Problems und Darstellung des Kontexts/Hintergrunds in allgemein verständlicher Sprache. – Aktueller Forschungsstand: Darstellung noch unzureichend erforschter Aspekte. – Erwarteter Erkenntnisgewinn aus den Versuchen (siehe Güterabwägung, Ziffer 40). Relevanz des Erkenntnisgewinns durch Einbettung in den wissenschaftlichen Kontext erklären. – Ein Gesuch darf nur Versuche mit in sich geschlossener Fragestellung oder fest umrissener Zielsetzung enthalten (Art. 141 Abs. 2 TSchV). Zweck Beurteilung der Unerlässlichkeit des Versuchs nach Art. 17 TSchG; Art. 137 und Art. 138 TSchV.	Das Versuchsziel bestimmt massgeblich das statistische Design: Aus der Fragestellung leitet sich ab, ob ein konfirmatorischer oder explorativer Ansatz gewählt wird, welche Effektgrössen relevant sind und welche statistischen Verfahren infrage kommen. Ohne klar formuliertes Ziel können weder eine sinnvolle Fallzahlplanung noch geeignete Auswertungsstrategien entwickelt werden. Aus dem Versuchsziel leitet sich ab, welche Variablen und Effektgrössen als biologisch relevant gelten. Diese Angaben sind für die Versuchs- und Fallzahlplanung unverzichtbar.
22	Hypothese	Beschreibung Es sind die mit dem Versuch zu beantwortenden Forschungsfragen oder die zu testende(n) Hypothese(n) (konfirmatorische Studie) zu formulieren. Zweck Klare Formulierung der wissenschaftlichen Fragestellung als Grundlage für die Beurteilung des Versuchsdesigns.	Die Hypothese ist der Ausgangspunkt jeder statistischen Versuchsplanung. Aus ihr ergeben sich Null- und Alternativhypothese, die Wahl der statistischen Modelle und der dazugehörigen Tests sowie die Definition der primären Endpunkt-Variablen. Eine präzise Hypothese ermöglicht eine valide Fallzahlberechnung und schützt vor nachträglichem Data Dredging (p-Hacking).
23	Ablauf der Versuche: Schematische Darstellung	Beschreibung Was geschieht mit den Tieren im Versuch und wann? Beschreibung des Ablaufs in zeitlicher Hinsicht, z.B. mittels Flussdiagramm, Ablaufdiagramm, Tabelle. Anzugeben: Tiermodell, Tiergruppen, Gesamtdauer des Versuchs für die einzelnen Gruppen. Bei wiederholtem Einsatz von Tieren: Intervall zwischen den Verwendungen und Gesamtdauer angeben. Detaillierte Beschreibung der Verfahren unter Ziffer 25, Begründung der Tierzahl unter Ziffer 30. Zweck Beurteilung der Methode in zeitlicher Hinsicht. Es muss klar sein, was mit den einzelnen Tieren oder Tiergruppen während des Versuchs geschieht.	Der zeitliche Ablauf hat direkte Auswirkungen auf die statistische Versuchsplanung: Er bestimmt, ob Messwiederholungen vorliegen (z.B. longitudinale Modelle, Mixed Models), ob Carry-over-Effekte berücksichtigt werden müssen (Crossover-Designs), und wie mit Dropouts oder zensierten Daten umzugehen ist. Die Gruppeneinteilung und zeitliche Staffelung sind Voraussetzung für die korrekte Modellierung von Abhängigkeitsstrukturen in den Daten.

Nr.	Titel	Erläuterungen	Relevanz für statistische Versuchsplanung und -auswertung
28	Erfasste Parameter	Beschreibung Liste aller im Versuch erfassten Parameter (einschliesslich primäre Outcome-Parameter falls zutreffend) und Angabe wichtiger Zusammenhänge mit den Hauptparametern. Die Auswertung von Testmaterial nach dem Tod der Tiere ist ebenfalls zu beschreiben (Histologie usw.). Bemerkung zum Parameter: Kurze Beschreibung des Parameters, Bedeutung, Bezug zur Forschungsfrage. Zweck Dokumentation der gemessenen Variablen und deren Relevanz für die Forschungsfrage.	Die erfassten Parameter definieren die abhängigen Variablen der statistischen Analyse. Ihr Skalenniveau (metrisch, ordinal, nominal) schränkt die zulässigen statistischen Verfahren ein. Die Unterscheidung zwischen primären und sekundären Endpunkten ist zentral für die Kontrolle des multiplen Testniveaus (Alphafehler-Adjustierung). Zudem beeinflusst die Art der Parameter die Wahl der Verteilungsannahmen und damit die Validität der Ergebnisse.
29	Versuchsanordnung und Versuchsdesign	Beschreibung Beschreibung der Versuchsanordnung und des Studiendesigns (z.B. randomisierter Blockversuch, Matched-Pair-Studie usw.). Spezifische Abwägungen: 1. Allocation Concealment und Randomisierung 2. Verblindung 3. Berechnung Stichprobengrösse (Begründung siehe Ziffer 30) 4. Einschluss- und Ausschlusskriterien 5. Definition der Outcome-Variablen 6. Plan für die statistische Analyse (Begründung siehe Ziffer 30) Angabe der Anzahl Tiere pro Versuch, Versuchsreihe und Gruppe, sowie Schweregrad pro Gruppe/Tierlinie. Geschlecht, Genotyp und Alter der Tiere angeben. Beschreibung jeder Gruppe (Dosis, Dauer, Kontrollen, Randomisierung, Verblindung, Replikation), wenn möglich in Tabellenform. Zweck Beschreibung von Studiendesign und Planung.	Das Versuchsdesign ist das Kernstück der statistischen Planung. Randomisierung stärkt die interne Validität, indem sie bekannte und unbekannte Störgrössen im Erwartungswert ausgleicht und kausale Schlussfolgerungen ermöglicht. Allocation Concealment und Verblindung reduzieren systematische Verzerrungen (Bias). Die Stichprobengrösse pro Gruppe beeinflusst die statistische Power. Ein- und Ausschlusskriterien beeinflussen die Generalisierbarkeit und die Varianz. Der statistische Analyseplan muss sowohl in einem explorativen als auch einem konfirmatorischen Experiment vor Versuchsbeginn festgelegt werden, um Klarheit über den geplanten Analyseansatz zu schaffen.
30	Begründung der Anzahl Tiere	Beschreibung Zusammenfassende Angabe der Gründe für die vorgesehene Anzahl Tiere pro Versuch/Versuchsreihe und pro Gruppe, einschliesslich der Methode für die statistische Auswertung (z.B. t-Test, ANOVA, gemischtes Modell usw.). Auflistung der Informationen, aufgrund derer die Schätzung/Berechnung der Anzahl Tiere erfolgt. Falls möglich: Test-Parameter angeben (statistische Koeffizienten, Signifikanzniveau, Power). Ab welcher Grösse des gemessenen Effekts gilt dieser als relevant? Weitere relevante Informationen: Umgang mit multiplen Tests, Subgruppen-Analysen und Wiederholungen.	Die Fallzahlberechnung (Power-Analyse) verknüpft Effektgrösse, Streuung, Signifikanzniveau (α) und Power (1−β) zu einer belastbaren Tieranzahl. Zu wenige Tiere führen zu unzureichender Power und damit potenziell wertlosen Ergebnissen; zu viele Tiere verschwenden Ressourcen und widersprechen dem Reduce-Prinzip der 3R. Die Wahl des statistischen Modells und der dazugehörigen statistischen Tests (t-Test, ANOVA, Mixed Model etc.) beeinflusst die erforderliche Fallzahl direkt. Für die Bewilligung wird eine nachvollziehbare Begründung der Tierzahlen benötigt. Ein Verweis auf Erfahrungswerte ist nicht ausreichend. Die Begründung muss nicht zwingend einer Power-Berechnung entsprechen, jedoch muss auch bei explorativen Experimenten aus dem Antragstext hervorgehen, warum A) die Experimente nicht mit weniger Tieren

Nr.	Titel	Erläuterungen	Relevanz für statistische Versuchsplanung und -auswertung
		Zweck Begründung für die Anzahl Tiere unter Berücksichtigung der Anforderungen gemäss Art. 137 Abs. 4 TSchV bezüglich der kleinsten notwendigen Anzahl Tiere und der Anwendung geeigneter statistischer Verfahren.	durchgeführt werden können und warum B) die Tierzahlen ausreichend sind, um die gewünschten wissenschaftlichen Erkenntnisse zu erreichen, zum Beispiel mit Verweis auf die Mindestanzahl von Zellen, die es für bioinformatische Auswertungen braucht, Verweis auf den maximal akzeptablen «margin-of-error», etc.
31	Expertise für die Statistik	Beschreibung Es ist anzugeben, ob das Versuchsdesign und die geplante statistische Analyse von einer Person mit Fachkenntnissen über Biostatistik geprüft wurde. Zweck Sicherstellung der statistischen Qualität des Versuchsdesigns durch fachkundige Überprüfung.	Die Überprüfung durch eine biostatistisch fachkundige Person stellt sicher, dass Design, Fallzahlberechnung und Analyseplan methodisch korrekt sind. Häufige Fehler wie ungeeignete Testverfahren, falsche Verteilungsannahmen, fehlende Adjustierung für multiples Testen oder inadäquate Modellierung von Abhängigkeiten können so vor Versuchsbeginn erkannt und korrigiert werden. Dies erhöht die Aussagekraft der Ergebnisse und vermeidet unnötige Tierbelastung durch fehlgeplante Studien.