

# MAUSBLICK

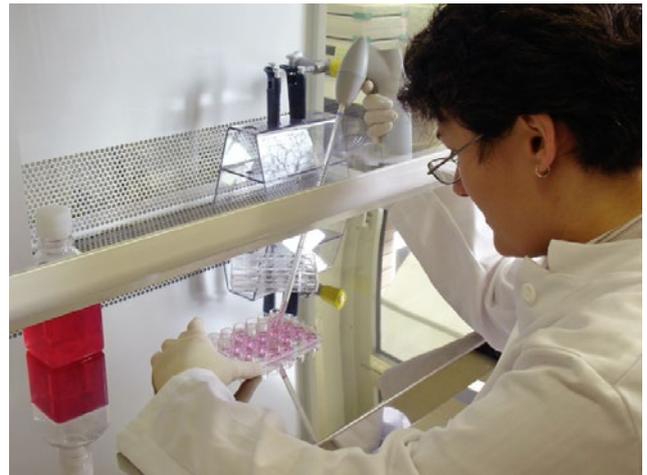
## 3R gehört heute zum Alltag

Grundlagenforscher gehen neue Wege, um Versuchstiere zu schonen

«Das Bewusstsein für 3R hat in der scientific community während der letzten Jahre stark zugenommen. Schweizer Forscher und Forscherinnen unternehmen heute in den Labors grosse Anstrengungen, um Tierversuche zu reduzieren (reduce), zu verbessern (refine) und zu ersetzen (replace).» So der Befund von Prof. Rolf Zeller, Biomediziner an der Universität Basel und Kenner des Forschungsplatzes Schweiz. Wie der von Zeller erwähnte Laboralltag konkret aussieht, zeigt das Beispiel von Annette Oxenius, Professorin am Institut für Mikrobiologie der ETH Zürich. Die Biologin untersucht in ihrer Forschung schwerpunktmässig die Frage, wie das menschliche Immunsystem auf Infektionen reagiert. Oxenius arbeitet dabei mit HIV-Patienten, ist aber auch auf Versuchstiere (Mäuse) angewiesen. «Denn komplexe Systeme wie das Nervensystem oder das Immunsystem sind schwer im Reagenzglas nachzubauen», begründet die Zürcher Forscherin. Tierversuche seien «eine Notwendigkeit, die sich aus der Komplexität der Fragestellung ergibt».

### Eine Zucht für viele Immunologen

Gleichzeitig ist Oxenius überzeugt, dass dem 3R-Prinzip in der Grundlagenforschung Nachachtung verschafft werden muss. Sie unternimmt denn auch grosse Anstrengungen, die Zahl der Tiere gering zu halten und die Versuche – wo sie unumgänglich sind – im Einklang mit den gesetzlichen Grundlagen für die Tiere so verträglich wie möglich zu gestalten. Sie und ihre Forscher arbeiten, wo es die Versuchsanordnung erlaubt, mit Zelllinien (z.B. Makrophagen). Wo Mäuse zum Einsatz kommen, sind die Gruppen pro Versuch heute in der Regel nur noch halb so gross wie vor 15, 20 Jahren. Diese markante Reduktion wurde möglich, weil die Forscher genetisch identische Mäuse verwenden, was die statistische Auswertung erleichtert. Auch sind die



Forscherin arbeitet mit Zellkulturen



Zellkultur

Messmethoden besser geworden, und der Stellenwert der Versuchstiere ist im Bewusstsein der Forscher ganz nach oben gerückt, wie Oxenius betont.

Ausdruck des gewandelten Bewusstseins ist die Einrichtung einer zentralen Erhaltungszucht für genetisch veränderte Mausstämme. Bis vor einigen Jahren züchtete jede Forschergruppe ihre eigenen transgenen Mäuse. Heute greifen die Forscher auf eine zentrale Erhaltungszucht zurück: Das «Swiss

Immunological Mouse Repository» am Institut für Labortierkunde der Universität Zürich hält ihnen jederzeit 64 Mausstämme bereit. Die Zahl der Forschungsgruppen, die sich aus diesem zentralen Fundus bedienen, ist von einer Handvoll auf über 30 gewachsen, darunter Gruppen aus Süddeutschland und Italien. «Wir müssen dadurch massiv weniger Tiere züchten», sagt Oxenius über das Vorzeigeprojekt.

Wenn Versuchstiere in der akademischen Grundlagenforschung heute sehr gezielt eingesetzt werden, dann hängt dies mit einem geschärften Bewusstsein zusammen, aber auch mit neuen technischen Möglichkeiten. Dank des Einsatzes von bildgebenden Verfahren wie MRT, CT oder PET müs-



Computertomograph mit Katze

sen Forscher Versuchstiere nicht mehr töten, sondern sie können sie lebend untersuchen, beispielsweise wenn es um das Studium von Tumormodellen an der Maus geht. Heute sind auch Analysegeräte auf dem Markt, die so sensitiv sind, dass die für eine Untersuchung benötigte Blutmenge mitunter auf einen Zehntel reduziert werden kann – die Zahl der benötigten Versuchstiere sinkt drastisch. Von grosser Bedeutung sind auch optimierte mathematische Simulationen, mit denen sich Teile des Experiments antizipieren und damit Versuchstiere einsparen lassen. Solche Simulationen müssen experimentell verifiziert werden, da sie notgedrungen gewisse Annahmen treffen, die möglicherweise nicht der komplexen Realität entsprechen.

### **Humanmedizinischer Fortschritt für Primaten**

Der 3R-Grundsatz ist in der akademischen Forschung heute breit verankert, gerade auch in der For-

schung mit nicht-humanen Primaten, also Affen. «Wer mit Primaten arbeitet, für den ist 3R Tagesgeschäft, denn ein Affe ist ein Wesen, zu dem Sie als Forscher immer eine emotionale Nähe haben», sagt Prof. Stefan Treue. Treue ist Direktor des Deutschen Primatenzentrums (DPZ) in Göttingen. Das DPZ ist ein führendes öffentliches Forschungsinstitut, das zugleich Versuchstiere für die akademische Forschung in ganz Deutschland, aber auch in der Schweiz und anderen Ländern züchtet. Hier leben rund 1400 Primaten, hauptsächlich Rhesus- und Weissbüschelaffen. Die Primaten profitieren direkt vom Fortschritt in der Humanmedizin; er trägt dazu bei, die Belastung der Versuchstiere zu vermindern. Das gilt beispielsweise für Verbesserungen von operativen Techniken. Implantate bestehen nicht mehr aus Edelstahl, sondern aus beschichtetem Titan. Die Beschichtung fördert das Knochenwachstum. Die Implantate sind gegenüber ihren Vorgängermodellen haltbarer, die Versuchstiere leben länger und haben weniger Infektionen. Auch können Forscher die gewonnenen Messdaten dank leistungsfähigerer Computer und besserer mathematischer Analysen heute viel exakter auswerten. Diese Entwicklung leistet einen massgeblichen Beitrag zum Refinement.

Prof. Hansjörg Scherberger erforscht am DPZ Finger- und Handbewegungen, eine Fragestellung, die nur mit Primaten Sinn macht, da sie über einen hoch entwickelten Bewegungsapparat verfügen. Der 47-jährige Neurobiologe hat in seiner Forschungstätigkeit die kontinuierlichen Verbesserungen im Umgang mit Versuchstieren aus der Nähe mitverfolgt. Etwa bei der Aufzeichnung der Augenbewegung, eine Standardaufgabe bei Verhaltensstudien mit Affen. Früher wurde den Tieren zu dem Zweck eine Spule ins Auge operiert. Wurde dann ein Magnetfeld angelegt, konnten Forscher dank der Spule Position und Bewegung des Auges bestimmen. Heute hält eine Kamera die Positionsänderung der Pupille fest, ein chirurgischer Eingriff erübrigt sich. «Die neue Methode ist für die meisten Experimente präzise genug», sagt Scherberger. Einen Fortschritt im Geist von 3R sieht der Forscher auch bei den elektro-physiologischen Experimenten. Werden statt einer einzigen zehn oder sogar 100, 200 Elektroden ins Affenhirn implantiert, können innerhalb eines Versuchs deutlich mehr Daten gewonnen werden. Eine ganz neue Entwicklung sieht der deutsche Forscher



Aussengehege für die Rhesusaffen des Deutschen Primatenzentrums in Göttingen

bei den Neuroprothesen, wie sie in den USA etwa heute schon bei gelähmten Patienten zum Einsatz kommen. «In Zukunft dürfte es möglich werden, für bestimmte Fragestellungen Tierversuche zu vermeiden, indem man die gewünschten Daten direkt von Menschen gewinnt», ist Scherberger überzeugt.

### **Enrichment zum Wohl der Tiere**

Die Öffentlichkeit hört gern von spektakulären Fortschritten. Doch die verbesserten Lebensbedingungen der Versuchstiere passieren dann oft im Kleinen. Das bestätigt der Biologe und Verhaltensforscher Hanno Würbel, der an der Universität Bern seit einem Jahr die erste und einzige Professur für Tierschutz in der Schweiz innehat. «Oft sind es kleine Unterschiede in der Haltung, die für Tiere einen grossen Unterschied machen», sagt Würbel. Er spielt damit auf die artgerechte Anreicherung der Käfige (Enrichment) an, wie sie dank gesetzlicher Vorgaben heute für Versuchstiere Standard ist. Dank dieser Verbesserung verfügen die Tiere über Rückzugsmöglichkeiten, oder sie haben Material für den Nestbau vorrätig, das sie bei ihrer Thermoregulation unterstützt. Unspektakulär, aber sehr wirksam ist auch ein rücksichtsvollerer Umgang der Versuchsleiter mit den anvertrauten Tieren. War es früher gängige Praxis, Mäuse am Schwanzansatz zu packen und zu platzieren, werden sie heute durch einen Tunnel oder vom Versuchsleiter mit beiden Händen umschlossen zum Experiment geführt. Wer solche Vorkehrungen als «Kuschelmentalität» verspottete, verkenne deren doppelte positive Wirkung, sagt Hanno Würbel: «Solches Vorgehen vermindert bei den Tieren Angst und Stress – und es unterbindet eine Verfälschung der Versuchsergebnisse.»

Würbel ermuntert den Schweizerischen Nationalfonds, bei der Förderung der Grundlagenforschung noch konsequenter auf die Umsetzung der 3R-Philosophie hinzuwirken. Als Vorbild verweist er auf Grossbritannien, das zu diesem Zweck ein nationales Kompetenzzentrum eingerichtet hat. Wichtig ist dabei nicht nur die ständige Optimierung der Grundsätze «Reduce, Refine und Replace», sondern auch deren Wahrnehmung durch die Öffentlichkeit. Dr. Cornelia Exner, Tierschutzbeauftragte der Universität Marburg, spricht nämlich von einem Wahrnehmungsproblem. «In der Öffentlichkeit wird der Beitrag der akademischen Forschung zur Eindämmung der Tierversuche zu wenig wahrgenommen», bedauert Exner. Die akademische Forschung stelle ständig neue Methoden bereit, die der Sache der 3R dienen, sagt die Veterinärmedizinerin. Dass dieser Fortschritt in der Öffentlichkeit nur unzulänglich wahrgenommen werde, liege auch an den Forschern. Den Forscher sei nämlich gar nicht bewusst, in welchem Masse sie daran arbeiten, Tierversuche zu vermeiden, und entsprechend wenig stellen sie ihre Bemühungen gegenüber der Öffentlichkeit in den Vordergrund.

### **Transparent aufklären**

Das ist der Punkt, bei dem Richard W. Bianco seit langem den Hebel ansetzt. Bianco ist Professor an der University of Minnesota in Minneapolis/USA. Seit rund 40 Jahren ist er in der medizinischen Forschung tätig, und immer wieder hat er Transparenz im Zusammenhang mit Tierversuchen eingefordert. Was bedeutet, dass Forscher in der Öffentlichkeit mit guten Argumenten für die Notwendigkeit von Tierversuchen einstehen, dass sie die Öffentlichkeit aber auch informieren, wie sie die Zahl und die Belastung von Versuchstieren reduzieren. Biancos eigenes Forschungsgebiet ist die Entwicklung von Herzklappen, insbesondere solche, die Kindern mit einer Herzinsuffizienz eingesetzt werden. Für seine Forschung greift der Forscher auf junge Schafe zurück. An ihnen lassen sich die Bedingungen studieren, denen Herzklappen beim Kind ausgesetzt sind. Dabei hat das Tiermodell den Vorzug, dass sich das kindliche Wachstum quasi im Zeitraffer beschleunigt simulieren lässt.

«Als wir das Schaf-Modell einmal entwickelt hatten, konnten wir die Zahl der benutzten Tiere reduzieren», rekapituliert Bianco. Und zwar nicht nur die

eigentlichen Versuchstiere, sondern mit ihnen auch die zugehörige Kontrollgruppe. Der Forscher spricht zudem einen Bereich an, der in der Regel nicht im Blickfeld der Öffentlichkeit steht: die Ausbildung. «Wir haben den Gebrauch von lebenden Tieren vollständig aus unseren Physiologie-Kursen für Undergraduate-Studenten verbannt», sagt Bianco. Für die Darstellung grundlegender Prinzipien genügen Simulationen und andere Techniken.

### Spielraum nutzen

Tierversuche zu ersetzen – das ist die konsequenteste Umsetzung von 3R. Aber dieser Schritt ist gerade in der akademischen Grundlagenforschung meistens noch nicht möglich, ohne die Forschung zu gefährden. Die Grundlagenforschung unterscheidet sich klar von der standardisierten Forschung, bei der zum Beispiel die Toxizität neuer pharmakologischer Wirkstoffe im Zentrum steht, sagt Prof. Patrick Matthias, Senior Group Leader am Friedrich Miescher Institut für Biomedizinische Forschung in Basel. «In der Grundlagenforschung ist jedes Experiment etwas Neues. Hier ist es viel schwieriger, Tierversuche einfach zu ersetzen.» In der akademischen Forschung stehe daher die Optimierung (refinement) der unabdingbaren Versuche im vorgegebenen Rahmen im Vordergrund. Wie sich Spielräume nutzen lassen, zeigt Gregor Rainer von der Universität Freiburg/Schweiz. Rainer arbeitet in der neurobiologischen Grundlagenforschung. Er untersucht unter anderem die Tiefenhirnstimulation, eine elektrische Stimulation gewisser Hirnregionen, die bei Parkinson-Patienten bereits sehr gut funktioniert, bei Alzheimer-Patienten noch an den Anfängen steht. Die Versuche sind nur am intakten Gehirn in vivo möglich.

Rainer arbeitet mit gesunden Tieren, nämlich Ratten und Primaten (Rhesusaffen). Um den Einsatz von Primaten zu vermindern, weicht er nach Möglichkeit auf Tupaias aus, die keine Primaten sind, diesen aber nahestehen. An Tupaias lassen sich Tiefenhirnstimulation, visuelle Wahrnehmung und visuelles Gedächtnis sehr gut untersuchen, da sie – anders als etwa Ratten – sehr visuelle Tiere sind. Für die Arbeit mit den Tieren gehört es heute laut Rainer zum Standard, dass nur positive Belohnungen eingesetzt werden, z.B. in Form von Bananenpellets. Eine Verbesserung gegenüber früher sei auch,



Laborratte

dass durch Einsatz einer Drahtlos-Technologie während der Ableitung von elektrischer Aktivität den Tieren deutlich mehr Bewegungsfreiheit gewährt werden kann. «Das ist deutlich angenehmer für die Tiere», sagt Gregor Rainer.

Ideal wäre es, wenn wir ein Verständnis der komplizierten Abläufe in einem Organismus auch ohne belastende Tierversuche gewinnen könnten. Leider ist dies jedoch bis heute nicht möglich. Das Dilemma wird uns aber noch lange Zeit begleiten: Grundlagenforschung ohne Tierversuche würde den Verzicht auf medizinischen Fortschritt bedeuten. Mausclick will über die Hintergründe aufklären und berichtet daher über Erfolgsgeschichten in der Medizin, die nur Dank Tierversuchen möglich waren.

### IMPRESSUM

Herausgeberin in Cooperation:



Basel Declaration Society, [www.basel-declaration.org](http://www.basel-declaration.org)

## Forschung für Leben

[www.forschung-leben.ch](http://www.forschung-leben.ch)

[www.recherche-vie.ch](http://www.recherche-vie.ch)

Autor: Dr. Benedikt Vogel

Redaktion: Astrid Kugler, Geschäftsführerin