



Monkey, Mouse or Zebrafish?

Ethische und wissenschaftliche Aspekte bei der Wahl des Modellorganismus für Tierversuche

Tagungsbericht

Am 1. Juli 2021 fand das Online Symposium «Affe, Maus oder Zebrafisch? Ethische und wissenschaftliche Aspekte bei der Wahl des Modellorganismus für Tierversuche» statt, das von der Kommission für Tierversuchsethik (KTVE) der Akademien der Wissenschaften Schweiz (a+), organisiert wurde. Die Tagung stiess auf grosses Interesse, auch über die Landesgrenzen hinaus, mehr als 400 Personen nahmen teil.

Das Symposium beleuchtete wissenschaftliche und ethische Fragen bei der Wahl von Modellorganismen für Tierversuche und zielte darauf ab, bei Forschenden, Tierschutzbeauftragten und Bewilligungsbehörden das Bewusstsein für diese Fragen zu schärfen. Einleitend erläuterte **Prof. Hanno Würbel**, Professor für Tierschutz an der Universität Bern und Vorsitzender der KTVE, die Wichtigkeit des Tagungsthemas. Laut Schweizer Tierschutzgesetz dürfen Versuche an empfindungsfähigen Tieren nur dann durchgeführt werden, wenn der Erkenntnisgewinn nicht mit tierfreien Methoden oder durch Versuche an «evolutiv niedriger stehenden Tierarten» realisiert werden kann. Dies wirft neben Fragen zur Bewertung des Erkenntnisgewinns auch Fragen zur ethischen Hierarchisierung empfindungsfähiger Tiere auf.

Um diese Fragen möglichst konkret und aus unterschiedlichen Blickwinkeln zu beleuchten, wurde die Thematik am Symposium anhand eines ausgewählten Forschungsgebiets – jenem zur Alzheimererkrankung – diskutiert. Das Programm war so strukturiert, dass zuerst die Sicht der klinischen Forschung und Praxis dargelegt und die Erwartungen an die präklinische Forschung am Tiermodell formuliert wurden. Danach folgte eine Übersicht über Tiermodelle in der Alzheimerforschung, bevor drei Forschende Einblick in die Möglichkeiten und Grenzen ihrer Forschungen an Mäusen, Fischen und nichtmenschlichen Primaten gaben. Anschliessend wurden die Kriterien bei der Wahl des Modellorganismus aus ethischer Perspektive beleuchtet, gefolgt von einer moderierten Podiumsdiskussion mit Fragen aus dem Publikum.

In seinem Referat zur klinischen Praxis und Forschung betonte **Professor Jean-François Démonet**, Leiter des Centre Leenaards de la Mémoire am Universitätsspital Lausanne, die aussergewöhnliche Komplexität der Alzheimererkrankung. Die Krankheit betreffe geschätzt 47 Millionen Menschen weltweit und stelle grosse Herausforderungen dar für das Gesundheitssystem sowie für die betroffenen Menschen, deren Familien und die Pflegenden. Prof. Démonet erläuterte die Rolle ausgewählter Proteine und von Proteinaggregaten im Gehirn, Entzündungsreaktionen und vaskulären Faktoren für die menschliche Pathophysiologie. Aus Sicht der Klinik bestehe eine der Hauptschwierigkeiten in der Alzheimerforschung darin, dass sich die Krankheit nur als Gesamtbild von Veränderungen auf drei verschiedenen Ebenen verstehen lasse: die zunehmende Beeinträchtigung kognitiver Leistungen auf der phänotypischen Ebene, funktionale Änderungen im Gehirn und dessen Plastizität, sowie auf molekularer Ebene von verschiedenen Molekülen, die für die Entstehung der Krankheit verantwortlich seien. Das Hauptproblem für das Verständnis und die Behandlung der Krankheit sei jedoch, dass zwischen diesen drei Ebenen keine eindeutige Verbindung bestehe und die Kausalität noch ungenügend verstanden werde. Er schloss seinen Vortrag mit der Feststellung,

dass wir vor allem ein besseres Verständnis der Faktoren brauchen, welche für die erstaunliche Resilienz des menschlichen Gehirns gegen die Entwicklung dieser Krankheit verantwortlich seien. Dazu sei es wichtig, das Zusammenspiel von Mikroglia, Neuronen, Astrozyten und Mikroblutgefäßen genauer zu untersuchen, um die mit der Erkrankung verbundenen Entzündungsreaktionen besser zu verstehen.

Professor Mathias Jucker, Professor für Zellbiologie und Neurologische Erkrankungen und Direktor des Hertie Instituts für klinische Hirnforschung an der Universität Tübingen, bot den Teilnehmenden eine Übersicht über das translationale Potential von Tiermodellen. Für ihn seien insbesondere zwei Aspekte zentral. Einerseits müsse ein gutes Tiermodell klinische Relevanz haben, andererseits müsse man sich immer der Grenzen der Aussagekraft von Tiermodellen bewusst sein, da diese nur abbilden, was sie tatsächlich modellieren. Ein häufiger Fehler bestehe darin, diese Grenzen zu missachten und damit übertriebene Erwartungen für die Translation zu schüren. Dies ergibt sich allein schon aus der Tatsache, dass die allermeisten Tiere – einschliesslich nichtmenschlicher Primaten und Mäuse – die Alzheimererkrankung, wie wir sie vom Menschen kennen, nicht entwickeln. Entsprechend werden Tiermodelle geschaffen (z.B. transgene Mausmodelle), die aber nur bestimmte Aspekte, wie Amyloid Plaques oder neurofibrillären «Bündel» (tangles) entwickeln. Wird die Aussagekraft der Modelle auf diese spezifischen pathologischen Veränderungen der Alzheimererkrankung beschränkt, haben die Befunde in den transgenen Mäusen zu vielen wichtigen Entdeckungen geführt, die auf den Menschen übertragbar und damit für die klinische Forschung bedeutsam seien.

Nach diesen beiden Übersichtsreferaten folgten drei Kurzreferate, die Einblick in die Forschung an Mäusen, Fischen und nichtmenschlicher Primaten gaben. Die Inputs zeigten auf, dass Forschende sich mit guten Gründen für unterschiedliche Modellorganismen entscheiden. Zuerst referierte Frau **Dr. Laure Verret**, Professorin für Neurowissenschaften an der Universität Toulouse, über ihre Grundlagenforschung zu Alzheimer an Mausmodellen. Ihre Entdeckung von epileptischen Episoden in transgenen Mausmodellen, welche eine Mutation im Amyloid-Gen tragen, führte zu gezielten Untersuchungen an erkrankten Menschen und zum erstmaligen Nachweis, dass epileptische Episoden auch bei Alzheimerkranken auftreten. Die Arbeit von Dr. Verret ist ein Beispiel dafür, dass Forschung an Mausmodellen zu neuen Erkenntnissen führen kann, welche die klinische Forschung weiterbringen.

Herr **Dr. Caghan Kizil**, Leiter einer Arbeitsgruppe am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in Dresden und Visiting Professor am Irving Medical Center der Columbia Universität in New York, berichtete über seine Forschungen an einem Nichtsäuger-Modellorganismus, dem Zebrafisch. Ein wichtiger Vorteil von Zebrafischen bestehe darin, dass diese sehr leicht genetisch veränderbar seien und Entwicklung und Regeneration sehr gut untersucht werden können. Laut ihm ist die physiologische Ähnlichkeit von Zebrafischen und Menschen ausreichend, um klinisch relevante Erkenntnisse zu erzielen. Dies gelte insbesondere für die verminderte Neurogenese bei Alzheimerpatienten. Aufgrund der ausgeprägten Neurogenese von Zebrafischen liessen sich die Zusammenhänge zwischen verminderter Neurogenese und der Entwicklung von Alzheimer an diesen Tieren besonders gut untersuchen, betonte Dr. Kizil.

Als letzten Einblick in die Forschung am Tiermodell berichtete Herr **Prof. Eric Rouiller**, Professor emeritus an der Universität Fribourg, über die Forschungen an Makaken. Er betonte zuerst die Bedeutung der nahen Verwandtschaft von nichtmenschlichen Primaten und Menschen für die Übertragbarkeit von Forschungsergebnissen, stellte aber zugleich klar, dass diese evolutionsbiologische Nähe auch besondere ethische Probleme mit sich bringe. Dieser ethischen Probleme bewusst, verteidigte er die Forschung an nichtmenschlichen Primaten zur Untersuchung von Fragestellungen, die an anderen Tierarten nicht untersucht werden können. Als Beispiele nannte er Untersuchungen zu Rückenmarksverletzungen, kortikalen Läsionen und zur Parkinsonerkrankung. In Zusammenarbeit mit Prof. Schwab von der Universität Zürich und der ETH Zürich, der das für die fehlende Regeneration im Zentralnervensystem wichtige Protein Nogo in Mäusen entdeckt hatte, testete Professor Rouiller das Potential von Antikörpern gegen Nogo für die Regeneration von Rückenmarksverlet-

zungen an Makaken. Der Erfolg dieser Untersuchungen führte zu klinischen Studien, die sich derzeit in Phase II befinden.

Nach dieser Tour d'Horizon der biomedizinischen Forschung zu Alzheimer und anderen neurodegenerativen Erkrankungen war es an **Dr. Samuel Camenzind**, Wissenschaftler an der Abteilung Ethik der Mensch-Tier-Beziehung am Messerli Forschungsinstitut in Wien, die mit dieser Forschung verbundenen Entscheidungen bei der Wahl der Modellorganismen aus ethischer Sicht einzuordnen. Zentral in seinen Ausführungen war die Frage, inwieweit eine Hierarchie zwischen verschiedenen empfindungsfähigen Tieren zu rechtfertigen ist. Dabei verwies er zuerst auf das schweizerische Tierschutzgesetz, welches prinzipiell keine Unterscheidung vornimmt und die Würde aller empfindungsfähigen Tiere gleichermaßen schützt. Unter Würde wird hier der Schutz des inhärenten Wertes eines jeden empfindungsfähigen Wesens verstanden. Dr. Camenzind erläuterte, dass das Konzept der Würde auf einer biozentrischen Moraltheorie beruht, welche dem Gedeihen von Lebewesen moralischen Wert zumisst. Weiter führte er aus, dass im Biozentrismus alle schützenswerten Lebewesen prinzipiell egalitär sind und ihnen der gleiche moralische Wert beigemessen wird. Insofern sei eine Hierarchie innerhalb der Wirbeltiere (zum Beispiel ein höherer moralischer Wert von Primaten gegenüber Mäusen und von Mäusen gegenüber Fischen) nicht zu rechtfertigen. Möglicherweise lasse sich eine Hierarchisierung jedoch über den Schutz des Wohlbefindens der Tiere begründen (der neben der Würde ebenfalls im Grundsatz des Schweizer Tierschutzgesetzes verankert ist). Doch die biologische Faktenlage bezüglich unterschiedlicher Empfindsamkeit sei bisher unklar, erläuterte Dr. Camenzind. Letztlich sei die moralische Abstufung von nichtmenschlichen Primaten über Mäuse zu Fischen eher unserer moralischen Intuition und unserer gefühlten Nähe zu diesen Tieren geschuldet. Dies lasse sich im Rahmen des geltenden Tierschutzgesetzes mit objektiven, ethischen Argumenten aber nicht rechtfertigen.

Die abschliessende Plenumsdiskussion mit allen Referentinnen und Referenten wurde von Frau **Dr. Michaela Thalmair**, Tierschutzbeauftragte der Universität Zürich und Mitglied der KTVE, moderiert. Neben der Frage nach der moralischen Hierarchie zwischen den Arten wurde auch eine mögliche Hierarchie des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns erörtert. So berichteten die mit Mäusen Forschenden, dass die Wahl ihres Tiermodells von der Tierversuchskommission in der Regel nicht grundsätzlich hinterfragt werde, während Dr. Kizil berichtete, dass gewisse Fördergefässe die Aussagekraft von Zebrafisch-Experimenten anzweifeln und vorschlugen, die geplanten Experimente an Mäusen durchzuführen. Interessant waren die Ausführungen von Prof. Rouiller, da eine Genehmigung für Primatenversuche in der Regel schwieriger zu erhalten ist als etwa für Studien an Mäusen: Diese Tendenz habe sich in den letzten Jahren zunehmend verstärkt. Zwar seien die Anforderungen an Versuchen mit Tieren generell verschärft worden, für Versuche an nichtmenschlichen Primaten gelte dies jedoch ganz besonders. Ausdruck davon sei unter anderem, dass Versuche an nichtmenschlichen Primaten zunehmend in Schweregrad 3 eingestuft würden. Gleichzeitig betonte er allerdings, dass der Austausch mit den kantonalen Veterinärämtern und Tierversuchskommissionen bisher immer sehr konstruktiv gewesen sei.

In diesem Zusammenhang wurde auch die Frage diskutiert, weshalb in Studien an nichtmenschlichen Primaten meist viel kleinere Stichproben verwendet werden als in Studien an Mäusen oder Zebrafischen. Dabei stellt sich die Frage, ob Studien an nichtmenschlichen Primaten generell statistisch untermächtig (underpowered) seien oder im Gegenteil, Studien an Mäusen und Fischen eher übermächtig (overpowered). Das Podium war sich einig, dass eine solche Pauschalisierung nicht gerechtfertigt ist. Ein Teil des Unterschieds liege wohl an unterschiedlichen Fragestellungen und damit verbunden unterschiedlichen Herangehensweisen. So werden an nichtmenschlichen Primaten meist Longitudinalstudien durchgeführt, wofür kleinere Stichproben ausreichend seien als für Querschnittsstudien. Longitudinalstudien würden jedoch vermehrt auch bei anderen Tierarten durchgeführt, was zum Teil erst durch technologischen Fortschritt (z.B. Miniaturisierung von Sonden) möglich geworden sei. Dennoch bestand Konsens, dass zu kleine Stichproben die Aussagekraft beeinträchtigen können. Mit Blick auf die von Dr. Camenzind vorgetragenen Vorbehalte bezüglich einer moralischen Hierarchie zwischen verschiedenen Wirbeltierspezies wäre zumindest zu prüfen, ob die Beurteilung der angemessenen Stichprobengrösse nicht durch unsere moralische

Intuition verzerrt wird und deshalb Anpassungen in die eine (grössere Primatenstudien) oder andere Richtung (kleinere Studien an Mäusen und Fischen) nötig wären.

Zum Schluss nahm Prof. Würbel eine persönliche Einschätzung der Erkenntnisse aus dem Symposium vor. Die Forschenden hätten eindrücklich die Komplexität der Alzheimererkrankung und die Vielschichtigkeit der Forschung zu dieser Krankheit dargelegt. Dabei sei überzeugend aufgezeigt worden, dass sich aus der Forschung an Tiermodellen wichtige Erkenntnisse für die menschliche Pathophysiologie gewinnen liessen, sofern man sich der Grenzen der Tiermodelle bewusst sei und ungerechtfertigte Extrapolationen unterlasse. Für ihn sei die Frage nicht, ob Versuche an Tiermodellen für die menschliche Klinik relevant seien, führte Prof. Würbel weiter aus, sondern welche Bedingungen erfüllt sein müssen, damit sie es seien. Bezüglich der impliziten moralischen Hierarchie innerhalb empfindungsfähiger Tiere und deren Bedeutung für die Einschätzung des Schweregrads und der Stichprobengrösse von Tierversuchen fragte er sich aber, ob man im Hinblick auf belastbare Kriterien nicht eine vertiefte Diskussion mit den Behörden suchen müsste. Abschliessend betonte Prof. Würbel, dass die Auseinandersetzung mit den Themen dieses Symposiums nicht zuletzt vor dem Hintergrund der anstehenden Volksabstimmung über die Initiative für ein Verbot von Tierversuchen und klinischen Studien wichtig sei. Für einen guten Diskurs sei es wichtig, dass alle Beteiligten gut informiert seien und deshalb brauche es sicher noch mehr solcher und ähnlicher Veranstaltungen.

Die KTVE nehme das grosse Interesse an der Tagung auf jeden Fall als Anstoss, weitere Veranstaltungen zu organisieren, um den Dialog zwischen den verschiedenen Stakeholdern zu erleichtern. Dies diene dem übergeordneten Ziel der KTVE, ethisch verantwortungsvolle, qualitativ hochstehende und wissenschaftlich aussagekräftige Forschung zu fördern.