

Die normierte Maus in der Sinnkrise

Tierversuche lassen sich oft nicht auf den Menschen übertragen. Inzucht unter den Labortieren und eine nicht artgerechte Haltung seien schuld, sagen Kritiker. **Von Simon Koechlin**

Es gibt wenige Tiere, denen wir Menschen so viel zu verdanken haben wie der Labormaus. Millionen von ihnen bevölkern Forschungslabore auf der ganzen Welt. Die Entwicklung lebensrettender Medikamente wäre ohne sie nicht möglich gewesen. Aber seit einigen Jahren mehren sich kritische Stimmen - nicht nur von Tierschützern, sondern auch aus der Forschung selbst: Denn erschütternd wenige der am Tier entwickelten Therapien funktionieren am Schluss auch beim Menschen. Im Jahr 2014 etwa kam eine amerikanische Studie zum Schluss, dass neun von zehn Wirkstoffen in den klinischen Studien scheitern.

Eine Ursache dafür ist, dass nicht alle Forschungsprojekte - egal ob Tierversuche oder andere - sauber geplant und durchgeführt werden. Doch ein wichtiger Grund liege auch im Mausmodell selbst, also in den für Forschungszwecke gezüchteten Tieren. Das sagt Hanno Würbel, Professor für Tierschutz am Departement für Klinische Forschung und öffentliche Tiergesundheit an der Universität Bern. Auswahl, Zucht und Haltung führten dazu, dass an Labormäusen durchgeführte Studien mit dem «richtigen Leben» kaum noch vergleichbar seien.

Die Idee, die der heutigen Labormausforschung zugrunde liegt, ist eine Vereinheitlichung und Kontrolle der experimentellen Bedingungen. «Heute gilt als Forschungsstandard, dass der Studienleiter während eines Experiments möglichst nur eine Variable verändert, zum Beispiel Medikament oder Placebo - alles andere soll konstant bleiben», sagt Würbel. Um das zu erreichen, werden Labormäuse auf genetische Einheitlichkeit gezüchtet. Und sie werden unter extrem kontrollierten Bedingungen gehalten.

Gut gemeint

«Diese Standardisierung war gut gemeint und berechtigt, weil früher punkto Studiendesign Wildwuchs herrschte», sagt Würbel. «Aber es wurde übertrieben.» So verwenden Forscher heute meist Inzucht-Mäuselinien. «Das mag für bestimmte Fragestellungen geeignet sein», sagt Würbel. Doch Inzuchttiere sind weniger belastbar; schädliche Mutationen reichern sich rascher in ihrem Erbgut an, sie werden anfälliger auf Krankheiten.

Verstärkt wird dieser Effekt durch die Haltung. Um möglichst alle verfälschenden Faktoren auszuschalten, begannen Forscher, Mäuse in sterilen, karg ausgestatteten Boxen zu halten. Noch in den 1990er Jahren erhielten auch in Schweizer Labors die meisten Mäuse nicht einmal das für Nagetiere besonders wichtige Nistmaterial. Heute ist es obligatorisch. Doch in vielen Fällen reiche es nicht aus, damit die Tiere sich beim Schlafen warm halten oder bei Störungen verstecken könnten, sagt Würbel.

Die nicht artgerechte Haltung kann Tiere krank machen. In einer letzten Jahr publizierten Übersichtsstudie verglichen Forscher aus Kanada konventionell gehaltene Labormäuse mit Artgenossen in tiergerecht eingerichteten Boxen. Mäuse aus konventioneller Haltung litten häufiger an Krebs und Herzkreislauf-Krankheiten und zeigten mehr Angst- und Depressionssymptome. Ihr Sterberisiko war erhöht.

Eignen sich kranke und gestresste Tiere aus Inzuchtlinien, um zu testen, wie Menschen auf ein Medikament reagieren? Nein, findet Würbel. Zumal die heutige Labormaus-Forschung weitere Probleme mit sich bringt: Die Laborhaltung schaltet Einflussfaktoren wie Raubfeinde, Krankheitserreger, Klima oder Wetter aus. Und meist stammen alle in einer Studie verwendeten Mäuse aus dem gleichen Labor und identischen Bedingungen. Ob so erhaltene Befunde verallgemeinerbar sind, ist fraglich. «Eine Pharmafirma führt eine klinische Studie ja auch nicht nur mit 18-jährigen Männern aus demselben Internat durch», sagt Würbel.



HEIDI & HANS-JÜRGEN KOCH

Gerade das Immunsystem von Labormäusen sei unterentwickelt, sagt Stephan Rosshart, Leiter des Departements für Mikrobiom-Forschung am Universitätsklinikum Erlangen. «Salopp gesagt, ist eine Labormaus viel zu steril.» Wollte man einen Menschen bekommen, der so sauber ist wie eine Labormaus, müsste man ein Kind per Kaiserschnitt auf einer sterilen Isolierstation zur Welt bringen. «Dieses Kind müsste dort aufwachsen und ausschliesslich sterile Nahrung und Flüssigkeit erhalten. Bis zu einem Alter von 20 Jahren dürfte es keine einzige Infektion durchgemacht haben, nicht einmal einen Schnupfen.»

Rosshart hat deshalb eine Labormaus mit einem natürlicheren Immunsystem entwickelt. Er nennt die Tiere «Wildlinge». Dazu transferiert er Embryonen von Labormäusen in weibliche Hausmäuse, die er im Freien gefangen hat - zum Beispiel in Scheunen oder auf Bauernhöfen. Die Wildmaus-Mutter bringt also ein Jungtier zur Welt, das das Genom einer Labormaus hat, welche für viele Studien Vorteile bietet. Gleichzeitig überträgt sie dem Wildling Krankheitserreger, der sein Immunsystem trainieren.

In einer Studie, die 2019 im Fachmagazin «Science» erschien, zeigte Rosshart die Vorzüge der Wildlinge auf. Er testete die Immunreaktion der Mäuse auf einen Wirkstoff namens TGN1412. Dieser Antikörper war über ein Jahrzehnt zuvor für eines der grössten Desaster während einer klinischen Studie verantwortlich gewesen: Er galt als neue

Wunderwaffe gegen Krankheiten wie Blutkrebs oder rheumatoide Arthritis - in Tierversuchen wirkte er gut und war verträglich.

Am 13. März 2006 erfolgten in einem Londoner Spital erste Tests am Menschen. Das Immunsystem der sechs Probanden entgleiste innert Minuten; sie bekamen Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Fieber und mussten erbrechen. Nach wenigen Stunden stellten die Ärzte multiples Organversagen fest. Die Probanden mussten auf die Intensivstation gebracht und künstlich beatmet werden. Sie schwebten tagelang in Lebensgefahr. Alle überlebten, aber der letzte von ihnen wurde erst nach 14 Wochen aus dem Spital entlassen.

Ähnlich wie Menschen

Bei der Entwicklung des Wirkstoffs war Verschiedenes schiefgelaufen. Aber ein wichtiger Punkt war, dass das naive Immunsystem von Laborratten darauf ganz anders reagiert hatte als das erfahrene Immunsystem der menschlichen Probanden. Rossharts Wildlinge hingegen verhielten sich ähnlich wie die Menschen - mit ihnen hätte man die Probleme vorhersagen können.

Wildlinge könnten nicht alle konventionellen Labormäuse ersetzen, sagt Rosshart. «Für manche Fragestellungen sind konventionelle Mäuse besser geeignet, für andere die Wildlinge.» Letztere haben Vorteile, wenn es wichtig ist, mit einem erfahrenen und reifen Immunsystem zu arbeiten - etwa bei Infektionen, Tumoren, Allergien oder Autoimmunerkrankungen.

Auch Hanno Würbel will Labormaus-Studien nicht abschaffen, sondern verbessern. Seine Studien haben gezeigt, dass die Standardisierung in Tierversuchen oft mehr Wunschdenken als Realität ist. Innerhalb eines Labors funktioniere die Vereinheitlichung relativ gut, sagt Würbel. Zwischen verschiedenen Labors hingegen unterscheiden sich Mäuse in vieler Hinsicht auch dann,

Labormäuse des Stamms «BalbC». Der Stammbaum dieser Tiere reicht zurück in die 1920er Jahre in ein New Yorker Labor.

wenn Forscher dieselben Inzuchtlinien verwenden und die Haltungsbedingungen soweit wie möglich normieren.

Denn Einflussfaktoren gibt es auch im Labor genügend. Dazu zählen Gerüche und Geräusche, welche die Tiere wahrnehmen, oder die Mensch-Tier-Beziehung, sagt Würbel. Studien haben beispielsweise gezeigt, dass das Verhalten von Labormäusen davon abhängt, ob sie von einem Mann oder einer Frau betreut wurden. «Tiere sind lebende Organismen, sie lassen sich nicht kalibrieren wie ein Messinstrument», sagt Würbel. Er plädiert für eine grössere Diversifizierung von Versuchspopulationen. Möglichkeiten seien das Wegkommen von Inzuchtlinien, unterschiedliche Haltungsbedingungen oder die - allerdings aufwendige - Durchführung einer Studie in mehreren Labors gleichzeitig.

Langsam scheint das Thema auch in der Forschungspraxis anzukommen. «Die Erhöhung der Reproduzierbarkeit ist ein wichtiges Thema in der Labortierkunde», schreibt die Universität Zürich auf Anfrage. Die Standardisierung werde an Kursen mit all ihren Vor- und Nachteilen diskutiert. Heute würden Forschende oft zwei oder sogar mehr Modelle für ihre Untersuchungen verwenden und Anstrengungen zur Anreicherung von Labortierkäfigen unternehmen. Letztlich müsse sich die Verwendung von Tiermodellen an den Fragestellungen orientieren.

Dem stimmen Stephan Rosshart und Hanno Würbel zu. Es brauche aber eine genügend grosse «Werkzeugkiste», in die auch seine Wildlinge gehörten, sagt Rosshart. Ihm ist klar, dass das heutige System sich nicht von heute auf morgen ändert. «Aber das Interesse steigt von Tag zu Tag.» Das sei auch nötig, ergänzt Würbel. Es bestehe grosses Verbesserungspotenzial, die Wissenschaft müsse dafür sorgen, dass Studien verlässlicher würden. Denn: «Letztlich geht es dabei um das Vertrauen in die Forschung.»

Studien haben gezeigt, dass die Standardisierung in Tierversuchen oft mehr Wunschdenken als Realität ist.