

Unverzichtbar für neue Therapien

Der medizinische Fortschritt fusst auf einer Vielzahl von Methoden. Trotz der wachsenden Bedeutung von Computersimulationen und Zellkulturen bleiben Tierversuche ein zentrales Element, das mit Bedacht zum Einsatz kommt.

Von Ori Schipper

In den letzten 30 Jahren haben zahlreiche Krankheiten viel von ihrem Schrecken verloren, weil sich die Grenze zwischen nicht behandelbaren und behandelbaren Erkrankungen dank – mitunter spektakulären – Fortschritten in der Medizin immer weiter verschiebt. Dass Tierversuche in dieser Entwicklung nach wie vor eine bedeutende Rolle spielen, bestätigen alle Fachpersonen aus so verschiedenen Gebieten wie der Onkologie, der Kardiologie oder der Neurologie im Gespräch.

Auf den ersten Blick hat eine Krebserkrankung nichts mit einem Herzinfarkt oder einer neurodegenerativen Krankheit wie Multipler Sklerose zu tun, doch in allen diesen Bereichen (wie auch in vielen anderen) greifen interdisziplinäre Teams auch auf Tierversuche zurück, um Therapieoptimierungen zu testen oder neue Erkenntnisse über die Krankheitsmechanismen zu gewinnen – und so hoffentlich auch weiterhin die Aussichten von erkrankten Menschen zu verbessern.

Dabei stehen die Forschenden vor einem ethischen Dilemma, denn einige Fragestellungen setzen voraus, dass Versuchstiere ein Leid erdulden. Das lässt sich nur rechtfertigen, wenn dem Leiden der Fische, Mäuse, Kaninchen oder Schweine ein überproportional grosser Nutzen gegenübersteht. Diese Güterabwägung steht im Zentrum jedes Antrags an die Tierversuchskommission. Nur wenn die Forschenden mit

überzeugenden und nachvollziehbaren Argumenten belegen können, dass der Nutzen das Leiden überwiegt, erhalten sie die Bewilligung für ihr Forschungsvorhaben.

Immuntherapien, eine medizinische Revolution

Adrian Ochsenbein ist Chefarzt Onkologie am Inselspital und Leiter der Forschungsgruppe Tumor-Immunologie, die für viele ihrer Versuche auf Mäuse angewiesen ist. Das Thema von Ochsenbeins Forschungsteam sind Immuntherapien, also Behandlungen, die das körpereigene Immunsystem gegen die Krebszellen mobilisieren. Moderne immuntherapeutische Wirkstoffe gibt es erst seit zehn Jahren, aber sie haben eine wahre medizinische Revolution losgetreten.

Bis vor Kurzem galt zum Beispiel, dass wer an einem Hautkrebs in fortgeschrittenem Stadium litt (also wenn der Krebs schon Ableger gestreut hat), dem raschen Tod geweiht war. Heute ermöglichen die neuen Medikamente – allerdings vorerst nur bei etwas mehr als der Hälfte der Erkrankten – eine lang anhaltende Immunkontrolle über den Krebs. «Wir können hier sogar von Heilung sprechen – und zwar bei Patientinnen und Patienten, die noch als unheilbar galten, als ich Medizin studierte», sagt Ochsenbein.

«Bei Immuntherapien geht es um Zellen, die im Körper umherwandern und Krebs-

zellen aufspüren», fährt Ochsenbein fort. «Das lässt sich nur im lebenden Organismus studieren.» Mit seinem Team hat der Onkologe vor zwölf Jahren unter anderem den Signalweg aufgeschlüsselt, der die Stammzellen einer Leukämie charakterisiert. Solche Stammzellen teilen sich weniger rasch als die anderen Krebszellen und überleben deshalb eher eine Chemotherapie. Und genau diese Stammzellen sind nach erfolgter Therapie für die rasche Wiederkunft der Erkrankung verantwortlich. In Versuchen mit Mäusen hat das Team um Ochsenbein eine Antikörper-Behandlung entwickelt, die sich spezifisch gegen die Stammzellen richtet – und so das Wieder-

«Zellen, die im Körper umherwandern und Krebszellen aufspüren: Das lässt sich nur im lebenden Organismus studieren.»

Adrian Ochsenbein, Onkologie



Die intraperitoneale Injektion, also die Spritze ins Bauchfell, wird bei Mäusen vor allem dann angewandt, wenn ein grosses Volumen einer Substanz verabreicht werden muss. Dabei muss jeder Handgriff so schonend wie möglich und sehr präzise durchgeführt werden, damit kein Organ verletzt wird.

aufflammen der Leukämie erfolgreich verhindert. Seit einigen Jahren spannt Ochsenbein mit einem belgischen Biotech-Unternehmen zusammen, das die Antikörper herstellt und in einer klinischen Studie auch erstmals beim Menschen testet.

Die allermeisten Versuche, die das Team um Ochsenbein durchführt, gehören zur Kategorie mit Schweregrad 1 und gehen mit einer geringen Belastung für die Versuchstiere einher. «Eine Leukämie verursacht während langer Zeit kein Leiden. Viele Menschen haben im Alter eine chronische Leukämie – und merken nichts davon», sagt Ochsenbein. Unter Schweregrad 2 fallen zum Beispiel Versuche, in

denen die Forschenden die Mäuse bestrahlen. Oder in denen die Mäuse an anderen Krebserkrankungen, wie etwa dem multiplen Myelom, leiden und in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt sind. «Nur drei bis vier Prozent unserer Versuche zählen zur Kategorie 3 mit der stärksten Belastung für die Versuchstiere», sagt Ochsenbein.

Der Onkologe arbeitet seit 2003 am Inselspital und stellt fest, dass die Vorgaben zum Wohl der Versuchstiere heute deutlich strenger ausfallen und auch einer schärferen Kontrolle unterliegen als noch zu Beginn des Jahrtausends. Mit unangekündigten Begehungen schauen Tierschutzbeauftragte der Universität und Mitarbeitende des kantonalen Veterinäramts in unregel-

mässigen Abständen bei den Versuchstierställen vorbei. Sie überprüfen, ob die Haltung artgerecht und tierfreundlich ist.

Für jeden Versuch definiert das Team um Ochsenbein zudem sogenannte Abbruchkriterien, die sicherstellen, dass die Tiere, sobald sie erste Krankheitszeichen entwickeln und zum Beispiel rasch an Gewicht verlieren, getötet werden – und nicht unnötig leiden. Ochsenbein befürwortet die strikten Regulierungen, auch wenn sie den Aufwand für die Versuche deutlich erhöhen: «Sie sorgen dafür, dass das Wohl der Tiere jederzeit im Zentrum steht.»

Wenn das Herz unregelmässig schlägt

Dass das Tierwohl während den Versuchen sehr gut geschützt wird, sagt auch Katja Odening, die als Professorin für Translationale Kardiologie sowohl in der Grundlagenforschung an der Universität Bern wie auch klinisch am Inselspital tätig ist. Bevor sie nach Bern gekommen ist, hat Odening in Deutschland und den USA geforscht. «Die

Tierschutzvorgaben in der Schweiz sind im internationalen Vergleich sehr streng», sagt Odening.

Wie alle Verantwortlichen für Tierversuche hat auch Odening obligatorische Kurse in Labortierkunde besucht. Die darin vermittelten Kenntnisse und Fertigkeiten findet sie ausserordentlich wichtig, da sie beispielsweise helfen, das Verhalten der Tiere zu verstehen und so auch abschätzen zu können, wann ein Tier belastet ist, also etwa Schmerzen empfindet oder gestresst ist. «Dann kneift es etwa die Augen zusammen und legt die Ohren nach hinten», sagt Odening. Solche genauen Beobachtungen erlauben es den Forschenden, Belastungen wo immer möglich zu vermeiden – und zum Beispiel sofort schmerzlindernde Therapien einzuleiten.

Mit ihrem Team erforscht Odening Herzrhythmusstörungen. Diese gehören, wie auch Herzinsuffizienz und -infarkt, zu den multifaktoriellen Erkrankungen, die viele verschiedene Ursachen haben können, darunter Stress in der Arbeit, Übergewicht

«Die Tierschutzvorgaben in der Schweiz sind im internationalen Vergleich sehr streng.»

Katja Odening, Kardiologie

und Rauchen, aber auch Defekte in Genen, die den Bauplan von Ionenkanälen in Herzzellen enthalten. Deshalb überrascht es nicht, dass die Forschung eine ganze Palette unterschiedlicher Methoden verwendet. Je nach Fragestellung werden Versuche an isolierten Herzzellen, an entnommenen Herzen oder auch sogenannte In-vivo-Messungen durchgeführt, wie Odening und ihre Kolleginnen und Kollegen der European Society of Cardiology kürzlich in einem Positionspapier dargelegt haben.

«An der Entwicklung von Herzrhythmusstörungen sind verschiedene Zelltypen beteiligt, die in einer speziellen dreidimensionalen Struktur angeordnet sind», sagt Odening. «Da reichen Untersuchungen an Zellkulturen nicht aus, um das Geschehen zu verstehen.» Sie arbeitet auch eng mit Computermodellierern zusammen. Doch Computermodelle seien aktuell nur vereinfachte Annäherungen an die Wirklichkeit. «Und je komplexer die Realität, desto ungenauer die Vereinfachungen», sagt die Herzexpertin.

Ihr Team arbeitet vor allem mit Kaninchen. Denn: «Deren elektrische Herzfunktion ist deutlich näher am Menschen als diejenige von Nagetieren», sagt Odening. Zwar gleichen auch Mäuse und Ratten auf der genetischen Ebene dem Menschen, doch es gibt grosse funktionelle Unterschiede, die bei der Messung des elektrischen Membranpotenzials von Herzzellen sofort ins Auge springen. (Und sich vielleicht auch damit erklären lassen, dass ein Mäuseherz im Schnitt 600 Mal pro Minute schlägt, also etwa zehn Mal schneller als ein menschliches Herz.)

Um die Herzaktivität zu messen, klebt das Team um Odening lebenden Kaninchen Elektroden auf die Haut, die ähnlich funktionieren wie diejenigen, die Odening bei EKG-Messungen ihrer Patientinnen und Patienten verwendet. Allerdings versetzt sie die Kaninchen für diese schmerzlose Messung – anders als die Patientinnen und Patienten – unter Narkose, damit das Anlegen der Elektroden keinen Stress auslöst. «Wir verabreichen das Narkosemittel mit einer Spritze. Diese intramuskuläre Injektion – vergleichbar mit einer

TIERVERSUCHE IN DER SCHWEIZ

Tierleid wird auf Minimum beschränkt

Das Schweizer Tierschutzgesetz schreibt vor, dass Tierversuche wo immer möglich durch tierfreie Methoden ersetzt werden, die Anzahl der Versuchstiere reduziert und deren Belastung minimiert wird.

In der Tierversuchstatistik erfasst das Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV), wie viele Tiere und welche Tierarten schweizweit in Versuchen verwendet werden. Während die Gesamtzahl in den 1980er-Jahren noch fast zwei Millionen Tiere betrug, hat sie sich seit der Jahrtausendwende bei ungefähr 600 000 Tieren eingependelt (im Jahr 2020 wurden 556 107 untersucht). 19 712 Tiere wurden 2020 mit Schweregrad 3 belastet, 145 551 Tiere mit Schweregrad 2.

Die Tierversuchsverordnung unterteilt Versuche in vier verschiedene Belastungskategorien, die von Schweregrad 0 (keine Belastung, etwa bei Versuchen, die das Verhalten von Tieren beobachten) bis Schweregrad 3 (hohe Belastung, wenn ein Tier etwa andauernd starke Schmerzen hat

oder grosse Angst empfindet) reichen. Von Gesetzes wegen beachten alle Tierversuche die so genannten 3R-Prinzipien. Die Abkürzung steht für Replace, Reduce, Refine: Tierversuche ersetzen, vermindern und verfeinern. Die Anwendung dieser Prinzipien führt einerseits dazu, dass Tierversuche nur bei Fragestellungen zum Einsatz kommen, die nicht mit anderen Methoden beantwortet werden können und andererseits dazu, dass möglichst wenige Tiere mit möglichst schonenden Verfahren untersucht werden. Bei den 3R-Prinzipien geht es also darum, anzuerkennen, dass der Mensch einerseits von Tierversuchen profitiert, andererseits aber den Tieren dabei Leiden zufügt – und deshalb aus moralischen Gründen verpflichtet ist, dieses Leiden auf das Minimum zu begrenzen.



Multiple Sklerose lässt sich zwar noch immer nicht heilen, aber dank neuer Medikamente oft stabilisieren und kontrollieren.

Impfung – entspricht einer Belastung mit dem Schweregrad 1», sagt Odening.

Grössere Eingriffe, wie etwa Operationen oder das Einsetzen eines Schrittmachers, aber auch mehrfach wiederholte Narkosen werden als Schweregrad 2 eingestuft. «Versuche mit Schweregrad 3 gibt es kaum in der Kardiologie», sagt Odening. Trotzdem definiert auch ihr Team zusammen mit den beteiligten tierärztlichen Fachpersonen Abbruchkriterien, die festhalten, unter welchen Umständen «wir die finale Narkose setzen».

«Wir sehen den Sinn der Forschung im Patientenwohl.»

Andrew Chan, Neurologie

Wenn Odening Versuche mit Kaninchen durchführt, arbeitet sie mit grosser Sorgfalt und ist hochkonzentriert. «Das ist wie bei einem Patienten, den ich operiere», sagt Odening. Was ihr hingegen schwerer fällt, ist das Töten der Tiere am Schluss. «Da muss man sich immer wieder bewusst machen, warum man solche Versuche überhaupt durchführt», sagt die Kardiologin. «Unsere Tiermodelle imitieren Krankheitsbilder von Patientinnen und Patienten, die ich täglich in der Klinik sehe. Das ultimative Ziel unserer Versuche ist es, diesen Menschen mit neuen Therapien zu helfen.»

Schicksalsschlag in der Blüte des Lebens

Von diesem Gefühl, Menschen in Not unterstützen und beistehen zu wollen, berichtet auch Andrew Chan im Gespräch. Der Chefarzt an der Klinik für Neurologie des Inselspitals leitet eine Forschungsgruppe, die den Mechanismen von

entzündlichen Erkrankungen im Gehirn, wie etwa Multipler Sklerose (MS), auf der Spur ist. «MS betrifft vor allem jüngere Menschen, die in der Blüte ihres Lebens einen schweren Schicksalsschlag erleiden», sagt Chan.

MS ist eine Autoimmunerkrankung, bei der sich körpereigene Abwehrzellen gegen Teile des Nervensystems richten – und dabei empfindliche Strukturen zerstören. Die Krankheit verläuft individuell sehr unterschiedlich, deshalb gilt MS als «Krankheit mit tausend Gesichtern». Zu Beginn äussert sie sich meist mit Schüben. «Wir behandeln Patientinnen und Patienten, die etwa eines Morgens aufstehen – und nichts mehr sehen», sagt Chan.

In der Neurologie gehöre MS zu den Erkrankungen, bei denen in den letzten Jahrzehnten grosse Behandlungsfortschritte erzielt wurden, erzählt Chan. «Während ich studierte, wurden wir Neurologen noch ausgelacht, dass wir zwar sehr

gut im Diagnostizieren seien, aber danach nichts für die Betroffenen tun könnten.» Doch seither ist ein gutes Dutzend Medikamente entwickelt worden, mit denen sich die Krankheit zwar nicht heilen, aber oft stabilisieren und kontrollieren lässt.

«Mit Untersuchungen an Menschen können wir häufig nur auf einer beschreibenden Ebene arbeiten», sagt Chan. «Aber wir wollen zudem die Ursachen und pathophysiologischen Mechanismen aufklären und verstehen – und greifen deshalb auch auf Tiermodelle zurück.» Der Neurologe führt im Gespräch das Bild vom wissenschaftlichen Fortschritt auf, der sich auf mehrere Säulen stützt. «Tierversuche sind nicht der alleinige Schlüssel zur Wahrheit, sondern immer nur ein Element unter mehreren, das wir sehr zurückhaltend und mit Bedacht einsetzen», sagt Chan.

Aktuell arbeitet das Team um Chan zum Beispiel an einem Projekt, das zum Ziel hat, die Blut-Hirn-Schranke zu umgehen, um Medikamente ins zentrale Nervensystem bringen zu können. «Wir entwickeln ein

System, das von der Riechschleimhaut in der Nase aus gezielt Wirkstoffe ins Gehirn entlässt», sagt Chan. Ein solches System könnte nicht nur MS-Betroffenen helfen, sondern etwa auch bei Patientinnen und Patienten nach einem Hirnschlag zum Einsatz kommen. In diesem Projekt arbeitet das Team um Chan eng mit anderen Forschungsgruppen in Europa zusammen. «Im Konsortium verfolgen wir eine Vielzahl von Ansätzen, die von Beiträgen aus der Oberflächenphysik bis hin zu Computersimulationen reichen», erzählt Chan. In Bern testen die Forschenden das System an Mäusen mit MS – in Versuchen mit dem Schweregrad 3.

Dass die Mäuse in diesen Versuchen leiden, ist sich Chan bewusst. «Wir lösen bei den Tieren eine schwerwiegende Erkrankung aus», sagt Chan. Dieses Leiden könnte er nicht rechtfertigen, wenn er nicht wüsste, dass die Versuche einen Beitrag leisten können, um Menschen mit MS zu helfen. Der Neurologe stört sich daran, wenn den Forschenden tierquälerische

oder andere fragwürdige Motive unterstellt werden. «Ich würde mir wünschen, dass auch in der gesellschaftlichen Diskussion klarer wird, dass wir unsere Arbeit nicht wegen Ruhm oder Geld machen, sondern weil wir den Sinn der Forschung im Patientenwohl sehen», sagt Chan.

Kontakte

Prof. Dr. med. Adrian Ochsenbein
Universitätsklinik für Medizinische Onkologie,
adrian.ochsenbein@unibe.ch

Prof. Dr. Katja Elisabeth Odening
Universitätsklinik für Kardiologie,
katja.odening@unibe.ch

Prof. Dr. med. Andrew Hao-Kuang Chan
Universitätsklinik für Neurologie,
andrew.chan@unibe.ch

DIE SICHT EINES MS-BETROFFENEN

«Das kann ich mit meinem Gewissen vereinbaren»

Wie steht ein Patient mit Multipler Sklerose (der auf eigenen Wunsch hier anonym bleiben möchte) dazu, dass Mäuse für die Entwicklung des Medikaments sterben mussten, das er nun täglich einnimmt?

«Die Diagnose kam 2018 aus heiterem Himmel. Ich begann plötzlich, Doppelbilder zu sehen, die von Kopfschmerzen begleitet waren. Zuerst dachte ich, dass es ein optisches Problem sei, doch mein Augenarzt schickte mich sofort ins Inselspital. Die Untersuchungen dort zeigten rasch, dass ich an Multipler Sklerose leide. Ich wurde mit hochdosiertem Cortison behandelt, um die Entzündungen in meinem Körper zu stoppen. Nach vier Tagen im Spital wurde ich entlassen. Meine Augen begannen, sich langsam wieder synchron zu bewegen, was die Doppelbilder verschwinden liess. Zum Glück erwiesen sich die Nervenschäden an meinen Augenmuskeln als reversibel. Seither werde ich medikamentös behandelt, um

das Risiko von weiteren Schüben – und den damit verbundenen dramatischeren Schäden – zu verringern. Ein Restrisiko bleibt natürlich, denn die Krankheit ist noch nicht heilbar. Meine erste Behandlung war eine Art «Chemotherapie light», mit der meine Abwehrzellen in den Zelltod geschickt wurden. Doch die Nebenwirkungen machten mir zu schaffen.

Deshalb haben wir im letzten Jahr meine Therapie auf ein neues Medikament umgestellt. Es tötet die Abwehrzellen nicht ab, sondern behält sie in den Lymphknoten zurück – und hindert sie so daran, Strukturen im zentralen Nervensystem anzugreifen. Glücklicherweise erfüllt das Medikament in meinem Fall den Zweck sehr gut. Ich nehme jeden Tag

eine Tablette und lebe nun seit meinem ersten Schub komplett ohne Beeinträchtigungen ein gutes, aktives Leben. Ich bin 49 Jahre alt, habe Familie und mache gerne Sport.

Ich weiss, dass auch dieses Medikament zuerst an Tieren getestet wurde. Das ist kein einfaches Thema. Wenn es um Tierversuche geht, braucht es eine sehr genaue Kosten-Nutzen-Rechnung. Für mich geht diese Rechnung auf, wenn sich mit einem Medikament das Leben vieler Menschen deutlich verbessern lässt. Dass Mäuse geopfert werden, damit Menschen wie ich nicht im Rollstuhl sitzen müssen, kann ich so mit meinem Gewissen vereinbaren.»