

## Interview mit Dr. Andreas Lengeling



**Dr. Andreas Lengeling ist Beauftragter für Tierversuche in der Grundlagenforschung der Max-Planck-Gesellschaft. Im Interview mit der [Informationsinitiative Tierversuche verstehen](https://www.tierversuche-verstehen.de) spricht er über die Notwendigkeit von Tierversuchen, die Zucht von Versuchstieren und die verschiedenen Belastungsgrade.]**

Warum werden mehr Tiere in den Forschungseinrichtungen gehalten als in Tierversuchen eingesetzt werden?

**Dr. Andreas Lengeling:** Dafür gibt es eine Reihe von Gründen. Einer der wichtigsten Gründe ist die Sicherstellung der wissenschaftlichen Aussagekraft von Tierversuchen in der Grundlagenforschung. Dabei spielt der genetische Status von Versuchstieren eine sehr große Rolle. Häufig müssen für bestimmte Fragestellungen Versuchstiere gezüchtet werden, die mehrere genetische Eigenschaften besitzen. Ein klassisches Beispiel dafür wäre eine Zucht verschiedener Mausstämme, um unterschiedliche genetische Eigenschaften wie zum Beispiel das Fehlen eines Gens, einen fluoreszierenden Marker für die mikroskopische Analyse bestimmter Zellen, oder einen An- / Ausschalter für eine bestimmte Genaktivität in einer neuen Mauslinie zu vereinen.



Dr. Andreas Lengeling, Tierversuchsbeauftragter der Max-Planck-Gesellschaft

Welche Bedeutung kommt der Vererbungslehre (Genetik) in dieser Frage zu?

**Lengeling:** Eine solche Zucht kann sehr komplex sein und folgt den Mendel'schen Regeln, also den biologischen Gesetzmäßigkeiten der Vererbung. Diese Regeln lassen sich nicht außer Kraft setzen und es werden unausweichlich Tiere geboren, die nicht alle gewünschten genetischen Merkmale tragen. Hier spielt die Statistik der Vererbungswahrscheinlichkeit eine entscheidende Rolle. Die Wissenschaftler\*innen müssen also notwendigerweise mehr Tiere züchten als sie letztendlich für die eigentlichen Tierversuchsstudien brauchen. Über intelligente Zuchtschemata lässt sich die Anzahl der gezüchteten Tiere dabei in einem gewissen Maße verringern. Hier greifen dann Strategien zur Reduktion der für die Zucht benötigten Versuchstiere. Aber leider können wir die biologischen Gesetzmäßigkeiten der Vererbung dabei nicht umgehen. Neben diesen genetischen Gründen, gibt es noch weitere Gründe für die Haltung von Versuchstieren, die nicht direkt in Experimenten genutzt werden. Diese fallen aber zahlenmäßig nicht so

stark ins Gewicht.

Inwieweit spielt das Alter der Versuchstiere eine Rolle?

**Lengeling:** Man muss auch dem Alterungsprozess bei Tieren Rechnung tragen. Die Forschenden haben deshalb für den Einsatz von Versuchs- und Kontrollgruppen oft enge Zeitfenster. Das Immunsystem von Zebrafischen oder Mäusen funktioniert mit zunehmendem Alter nicht mehr so gut oder sie lassen in ihrer Immunantwort nach. Dann eignen sie sich für bestimmte wissenschaftliche Fragestellungen nicht mehr. Um Datensätze verschiedener Versuchsgruppen vergleichen zu können, braucht man eine gute Altershomogenität, das heißt die Tiere müssen ungefähr im gleichen Alter sein. Auch dies beeinflusst die Zahl der zu züchtenden Tiere und die Altershomogenität ist ein weiteres wichtiges Kriterium für die Qualität von Tierversuchsstudien.

Um die Zahl dieser Tiere möglichst gering zu halten, arbeiten verschiedene Forschergruppen an unseren Instituten eng zusammen und tauschen Tiere bei Bedarf auch untereinander aus.

Werden diese Tiere anders behandelt als Versuchstiere?

**Lengeling:** Alle Tiere erhalten die gleiche Aufmerksamkeit, Pflege, medizinische Betreuung etc. wie die Tiere, die in Versuchen zum Einsatz kommen. Sobald zum Beispiel klar ist, dass Mäuse nicht für weitere Zucht oder in Versuchen verwendet werden können, werden sie schmerzlos getötet. Um die Zahl dieser Tiere möglichst gering zu halten, arbeiten verschiedene Forschergruppen an unseren Instituten eng zusammen und tauschen Tiere bei Bedarf auch untereinander aus.

Gibt es noch mehr Tiere aus Zuchten, die nicht an Tierversuchen teilnehmen?

**Lengeling:** Neben dem komplexen Zuchtvorgang, sind noch die Rückkreuzung und die so genannten Sentinel-Tiere zu nennen.

Nehmen wir die Rückkreuzungen zuerst: Bei Mäusen zum Beispiel gibt es sehr unterschiedliche genetische Hintergründe: jeder Zuchtmausstamm unterscheidet sich genetisch von anderen Stämmen, ähnlich wie bei Hunderassen. Wenn man genetische Veränderungen aus verschiedenen Hintergründen zusammenbringt, entstehen Mischzuchten. Die Rückkreuzung der genetischen Veränderung in Tiere mit einem bestimmten, klar definierten Hintergrund ist wichtig für die Vergleichbarkeit der späteren Versuche. Während so einer Rückkreuzung können mehrere Generationen von Tieren entstehen, die nicht verwendet werden können, weil sie einen genetischen Zwischenstand repräsentieren. Ein undefinierter genetischer Status kann Nachteile für die Reproduzierbarkeit von Tierversuchen mit sich bringen.

Sentinel-Tiere sind die Wächter der Tierhäuser und wichtig, um die Hygiene in einer Tierhaltung zu gewährleisten. Diese Tiere leben neben den Versuchstieren in eigenen Käfigen und werden regelmäßig mit etwas Streu aller anderen Tiere in Kontakt gebracht samt etwaigen Krankheitserregern. Sie werden dann von einem veterinär-medizinischen Diagnostik-Service auf verschiedene Infektionen hin untersucht. Damit können Sentinel-Tiere sozusagen stellvertretend den Gesundheitszustand der ganzen Kolonie anzeigen. Diese Tiere sind deshalb von großer Bedeutung, weil sie zur Kontrolle und Sicherstellung des Gesundheitsstatus aller Tiere im Tierhaus eingesetzt werden. Würden bestimmte Erreger nicht durch solche Maßnahmen ausgeschlossen, wäre nicht nur die Gesundheit aller Tiere in einer Haltung gefährdet, sondern auch Forschungsergebnisse könnten durch nicht bemerkte Erreger negativ beeinflusst werden. Auch hier spielt die Sicherstellung der wissenschaftlichen Qualität der Forschungsergebnisse wieder eine große Rolle.

Kann man denn nicht zielgerichteter züchten und dadurch in Versuchen nicht einsetzbare Tiere vermeiden? Oder ihre Zahl zumindest verringern?

**Lengeling:** Es gibt gute und intelligente Zuchtstrategien, die zum Beispiel auch die Geschwister-Tiere berücksichtigen. Nicht einsetzbare Tiere können wir durch gute Planung zum Teil vermeiden, aber nicht bis auf null. Das ist leider so. Am Ende muss das Experiment die richtige statistische Belastbarkeit und Aussagekraft haben und dafür brauchen wir die richtigen Tiere in der richtigen Anzahl.

Sind in dieser Richtung mehr Anstrengungen wünschenswert?

**Lengeling:** Wenn sich Institute zusammentun sowie intensiven Erfahrungsaustausch über die Harmonisierung der Strategien betreiben und viel mehr auf bereits existierende Technologien zurückgreifen, kann man sicherlich noch einiges mehr bewegen, um

die Zahlen zu verringern.

An welche Technologien denken Sie dabei?

Lengeling: Ein Beispiel: Es gibt Tiere, die befinden sich nur in der Erhaltungszucht und werden weiter gezüchtet, weil die Forschenden die Tiere mit genetischen Veränderungen oder sonstigen Merkmalen nicht verlieren wollen. Hier bietet sich zum Beispiel die Kryokonservierung an. Dabei handelt es sich um das Einfrieren von Embryonen in flüssigem Stickstoff bei einer Temperatur von unter  $-195^{\circ}\text{C}$ . Diese kann man dann bei Bedarf in Leihmütter einsetzen und so zu einem gewünschten Zeitpunkt die Zucht wieder neu starten. Ein anderes Beispiel ist die in vitro Fertilisation, also das Verschmelzen von Ei- und Spermienzelle in der Petrischale. Dabei werden die Spermien oder Eizellen der zu erhaltenden Tiere genutzt. Das funktioniert genauso, wie man es auch bei uns Menschen kennt. Damit kann man gezielt zum Beispiel aufwendige Rückkreuzungen verkürzen und man benötigt weniger Tiere für die Zuchten.

Wozu muss man zum Beispiel Mäuse züchten, die ein ganz bestimmtes Merkmal haben? kann man sich nicht mit einer Annäherung an das gewünschte Erbgut zufriedengeben?

Lengeling: Wenn mit Annäherung der genetische Hintergrund gemeint ist, dann kann es zu Problemen kommen, wenn Forschende zum Beispiel Mäuse für Kontrollgruppen nicht selbst züchten, sondern bei einem Zuchtunternehmen einkaufen. Da stimmt womöglich der genetische Hintergrund nicht überein und es herrscht eine andere Mikroflora vor. Kurzum: Es gibt zu viel Hintergrundrauschen, was präzise Forschungsergebnisse verwässert. Wichtig ist deshalb, dass man bei der Herkunft der Tiere aufpasst und notfalls auf Rückkreuzungen oder zuvor genannte Technologien zurückgreift.

Kann das Verfahren CRISPR/Cas9 dabei helfen, gezielter Erbinformationen zu verändern und dadurch überschüssige Tiere zu vermeiden?

Lengeling: Mit Hilfe der CRISPR/Cas9-Technologie, dem sogenannten Gen-Editing, können Tiere schneller und präziser mit neuen genetischen Veränderungen ausgestattet werden. Man spart dadurch einige Schritte und kann zum Beispiel mehrere gewünschte genetische Eigenschaften parallel in das Erbgut der Ursprungstiere einer Mauslinie einbringen. Allerdings besteht ein noch nicht vollständig bekanntes Risiko von Off-Target-Effekten, wenn also die Gen-Schere auch am falschen Ort ins Erbgut schneidet. Das muss mit der Sequenzierung, also dem Auslesen des Erbguts, dann genau kontrolliert werden. Ich denke, wir sollten offen für diese neue Methode sein und so wie ich es einschätze, passiert das auch gerade an vielen Forschungseinrichtungen.

Lässt sich die Situation zum Beispiel durch nationale oder internationale Kooperationen von Forschern verbessern? Wenn ja: Wie?

**Lengeling:** Das ergibt unbedingt Sinn. Man kann durch Institutionen wie zum Beispiel das [European Mouse Mutant Archive \(EMMA\)](#) sehr viel erreichen. Dort werden gentechnisch veränderte Maus-Stämme gesammelt, durch zum Beispiel Kryokonservierung in Biobanken archiviert und Wissenschaftlern zu Forschungszwecken zur Verfügung gestellt. Das Angebot wird von vielen Institutionen weltweit genutzt. Das EMMA zum Beispiel hat eine extrem wichtige Funktion in der genetischen Qualitätssicherung. Diese muss unbedingt gewährleistet werden. Wichtig ist auch das Bereitstellen und der Austausch von Technologien wie Kryokonservierung oder in vitro Fertilisation.

Ist die Tötung der nicht in Tierversuchen verwendeten Tiere für Sie vergebendes Leben?

Lengeling: Ich sehe die Tötung dieser Tiere nicht als vergebendes Leben. Sentinel-Tiere zum Beispiel haben, wie bereits erwähnt, eine extrem wichtige Funktion. Es gibt sicherlich noch Spielraum für Verbesserungen, was die Kooperation der Institutionen angeht. Wichtig ist, dass bei der Anwendung des 3R-Prinzips der Punkt Reduction, also die Reduzierung der Anzahl der Versuchstiere auf ein notwendiges, aber gleichzeitig statistisch belastbares Minimum, besondere Aufmerksamkeit bekommt.

Selbst wenn wir diese Tiere nicht in Versuchen brauchen, sind sie wichtig für die wissenschaftliche Fragestellung. Sie gehören unbedingt dazu und sind nicht vergeudet. Gerade bei der Zucht mit verschiedenen genetischen Veränderungen sind sie von großer Bedeutung.

Wenn wir auf Tierversuche ganz verzichten wollen, verzichten wir auch automatisch auf zukünftige Erkenntnisse, die unser Wissen über grundlegende Funktionen von Organsystemen und biologische Systeme revolutionieren können. Hier ist auch wichtig, Primaten in die Forschung einzubeziehen.

Sind Sie zufrieden mit den aktuellen Belastungskategorien für Tierversuche?

Lengeling: Meiner Ansicht nach sollte man darüber nachdenken, die Versuchstiere hinsichtlich ihrer Belastung anders zu kategorisieren. In Großbritannien gibt es zum Beispiel bei den Schweregraden eine weitere Kategorie namens "Sub-threshold". Diese umfasst jene Tiere, die vom Schweregrad der Belastung her unter der Schmerzschwelle eines Nadelstichs angesiedelt sind. Mit diesem Belastungsgrad kann man Tiere erfassen, die zum Beispiel nur in der Zucht verwendet werden und die nicht in die eigentlichen Tierexperimente gehen, welche dann Belastungen verursachen können. Diesen Zuchttieren geht es ja gut, ihre genetischen Eigenschaften kommen in den Zwischenstandszuchten noch nicht zum Tragen und sie bekommen die gleiche Aufmerksamkeit und Pflege wie alle anderen Versuchstiere. Sie werden halt nur nicht direkt für die Tierversuche an sich benötigt. Das würde eine klarere Trennung erlauben und mehr Transparenz schaffen, was die wissenschaftliche Verwendung von Versuchstieren anbelangt. Ich würde eine solche Kategorisierung in Deutschland deshalb auch sehr befürworten.

Welche Bedeutung haben Ihrer Meinung nach Tierversuche für die biomedizinische Forschung?

Lengeling: In den Max-Planck-Instituten läuft viel Grundlagenforschung. Tierversuche sind da besonders wichtig, denn sie liefern Erkenntnisse über allgemeine biologische Prozesse, die auch für die menschliche Gesundheit relevant sein können. Hier sind wir als Forschende in der moralischen Verpflichtung. Wenn wir auf Tierversuche ganz verzichten wollen, verzichten wir auch automatisch auf zukünftige Erkenntnisse, die unser Wissen über grundlegende Funktionen von Organsystemen und biologische Systeme revolutionieren können. Hier ist auch wichtig, Primaten in die Forschung einzubeziehen. Es gibt drängende Fragestellungen, bei denen nicht-menschliche Primaten wichtig sind, wie zum Beispiel in der Hirnforschung. Man sollte sie in besonderen Fällen einsetzen, dort wo wir ganz nah am Menschen dran sein müssen, wie zum Beispiel bei der Erforschung bestimmter Infektionserkrankungen, die in keiner anderen Tierart untersucht werden können, oder eben in der Grundlagenforschung am Gehirn.