

Ein unbiologischer Ansatz

Konventionelle Versuchstierhaltung beeinträchtigt Tiere und Forschung

Von Hanno Würbel*

Labormäuse und Laborratten werden heute auf Grund von ökonomischen, hygienischen, aber auch wissenschaftlichen Überlegungen in kleinen unstrukturierten Käfigen gehalten. Diese Bedingungen tragen den Ansprüchen der Tiere an ihre Umwelt wenig Rechnung. Darunter leidet neben den Tieren aber auch die Aussagekraft von Tierversuchen, insbesondere in den Neurowissenschaften.

Die Versuchstierhaltung steht – wie Tierversuche insgesamt – im Spannungsfeld zwischen Ethik und Wissenschaft. Zwei Konzepte haben den Diskurs besonders nachhaltig geprägt. Das «3R»-Konzept der beiden englischen Biologen William Russell und Rex Burch aus dem Jahre 1959 verlangt, dass Tierversuche so weit möglich ersetzt («Replace»), der Tierverbrauch minimiert («Reduce») und die Methoden hin zu weniger belastenden verfeinert («Refine») werden. Obwohl das Augenmerk einer tierschutzbewegten Öffentlichkeit auf belastende Eingriffe fokussiert blieb, erkannten Russell und Burch bereits damals die Bedeutung der Haltungsbedingungen für das Wohlergehen der Tiere.

In der Schweiz wurden 1999 laut Statistik des Bundesamts für Veterinärwesen mehr als zwei Drittel der 600 000 verwendeten Versuchstiere (davon über 90 Prozent Labornager) in nicht beziehungsweise schwach belastenden Tierversuchen eingesetzt. Diesen Tieren entstanden tierschutzrelevante Beeinträchtigungen hauptsächlich aus ungeeigneten Haltungsbedingungen, die – im Gegensatz zu den oft kurzen Versuchseinsätzen – chronischer Natur sind. Verfeinerungen von Tierversuchen im Sinne der «3R» sind somit für die Mehrzahl der Tiere in erster Linie über eine Verbesserung der Haltungsbedingungen zu erreichen.

Einführung der Standardhaltung

Haltungsbedingungen sind jedoch nicht nur ethisch, sondern auch wissenschaftlich relevant. Ausgehend von einem Postulat des kanadischen Neuropsychologen Donald Hebb, wurde zu Beginn der sechziger Jahre erstmals nachgewiesen, dass Umwelterfahrungen strukturelle und physiologische Veränderungen im Gehirn hinterlassen, die sich in veränderten Hirnfunktionen manifestieren. So entdeckte man beispielsweise, dass Ratten, die in einer reichhaltigen Umgebung gehalten werden, nicht nur eine grössere Hirnrinde besitzen, sondern in Lern- und Gedächtnisaufgaben auch besser abschneiden als Artgenossen aus konventioneller Haltung. Seither haben unzählige Studien bestätigt, dass das Gehirn empfindlich auf Umwelteinflüsse reagiert.

Damit wurde aber auch deutlich, dass – insbesondere in den Neurowissenschaften – die Haltungsbedingungen die Resultate von Tierversuchen entscheidend beeinflussen können. Dieses Erkenntnis markiert die Geburt eines neuen Kon-

zepts in der Versuchstierhaltung. Um Artefakte durch unkontrollierte Umwelteinflüsse zu verhindern, wurden Tiere fortan unter streng definierten Bedingungen gehalten. Weltweit wurden einheitliche Standards angestrebt, damit Befunde aus Tierversuchen für alle Labors gleichermaßen gültig waren. Entsprechend werden Mäuse und Ratten überall in unstrukturierten, mit einer dünnen Schicht Holzgranulat eingestreuten Kunststoffwannen oder (seltener) im Vollgitterkäfig bei Wasser und Futterpellets gehalten.

Aus ethischer Sicht hatte die Standardisierung einen positiven Nebeneffekt: Einheitlicheres «Tiermaterial» versprach gleiche Testempfindlichkeit bei geringerem Tierverbrauch. Ethisch begründete Forderungen nach tiergerechteren Haltungsbedingungen (angereichert durch räumliche Strukturierung sowie Beschäftigungsobjekte) wurden allerdings unter Verweis auf die Standardisie-

rung verworfen. Obwohl keine Studie dies je belegt hatte, wurde «angereichert» gleichgesetzt mit «weniger standardisiert». Das Konzept verkam damit zum Dogma.

Die negativen Seiten der Standardhaltung wurden jedoch bis heute kaum zur Kenntnis genommen. Dass Gehirn und Lernvermögen von Mäusen und Ratten aus Standardhaltung gegenüber Artgenossen aus angereicherter Haltung «unterentwickelt» sind, ist zwar bekannt. Doch geht man davon aus, dass diese Unterschiede gradueller Natur sind und somit Forschungsergebnisse nicht grundlegend in Frage stellen. Die Möglichkeit nichtadditiver oder gar pathologischer Effekte wird kaum ernstlich in Erwägung gezogen. Neuere Forschungen mahnen diesbezüglich zur Vorsicht. Wie im Folgenden beschrieben wird, scheint die Haltung im Standardkäfig nicht nur erhebliche Verhaltensstörungen zu verursachen, Tierversuche können je nach Haltungsbedingungen auch zu fundamental unterschiedlichen Schlussfolgerungen führen.

Haltungsbedingte Verhaltensstörungen

Verhalten basiert zu einem beträchtlichen Teil auf genetisch angelegten Verhaltensregeln, die in mehr oder weniger ähnlichen Situationen aktiviert werden. Nicht nur herabstürzende Raubvögel oder attackierende Artgenossen, fast jedes ruckartig bewegte Objekt löst bei Mäusen Flucht in einen sicheren Unterschlupf aus. Entsprechende Reize und Strukturen in der Umwelt ermöglichen den ungestörten Ablauf solcher Verhaltensabfolgen. Fehlt jedoch – wie im Laborkäfig – ein

* Der Autor ist Mitarbeiter am Institut für Labortierkunde der Universität Zürich und am Institut für Nutztierwissenschaften der ETH Zürich. (hanno.wuerbel@inw.agrli.ethz.ch)

Unterschluß, wird das angestrebte Verhaltensziel nicht erreicht. Aus dem wiederholten Versuch, eine Verhaltensabfolge zu Ende zu führen, können ausgeprägte Stereotypen entstehen.

Stereotypen sind repetitive, unveränderliche Verhaltensmuster ohne erkennbaren Zweck, die man insbesondere von Eisbären und Raubkatzen in Zoos kennt – in Zürich waren sie mit ein Grund für die Aufhebung der Eisbärenanlage. Im Standardkäfig entwickeln Mäuse und andere Labornager verschiedene Formen dieser Verhaltensstörung. Obwohl anstrengend und scheinbar erfolglos, kann stereotypes Nagen am Gitterdeckel oder Hüpfen in der Käfigecke (siehe Abbildung) bis zu 50 Prozent der gesamten Aktivität ausmachen. Einmal etabliert, bleiben Stereotypen auch in angereicherter Haltung bestehen, wo sie normalerweise nicht entstehen würden. Diese «Emanzipation» von den auslösenden Faktoren sowie pharmakologische Befunde deuten auf eine neurologische Störung hin. Diese liegt im Bereich der als Basalganglien bezeichneten Hirnstrukturen, die entscheidend an der Steuerung von Verhaltensabfolgen beteiligt sind. Neben den Stereotypen treten aber auch andere, weniger auffällige Verhaltensstörungen auf.

Stereotypen gelten als Indikatoren für beeinträchtigt Wohlergehen. Auf Grund der pathologischen Natur der Beeinträchtigung sind stereotypierende Tiere aber auch kaum geeignete Versuchstiere – zumindest nicht für Studien, die «normale» Hirnfunktionen voraussetzen.¹

Widersprüchliche Resultate

Molekularbiologische Techniken, mit denen Mäusen einzelne Gene hinzugefügt (Transgen) oder weggenommen (Knockout) werden können, versprechen Aufschluss über die Funktion einzelner Gene. Entsprechend grosse Beachtung finden

denn auch Arbeiten, die das Verhalten neuer Mutanten charakterisieren. Dass die Auswirkungen genetischer Veränderungen auf den Phänotyp jedoch von der Haltung abhängig sein können, hätte bis vor kurzem kaum jemand geglaubt. Doch genau dies belegt eine Untersuchung, die im vergangenen Jahr publiziert wurde.²

Bei der Untersuchung haben die Wissenschaftler Mäusen das Gen für einen Rezeptor ausgeschaltet, dem eine entscheidende Rolle bei der Gedächtnisbildung zugeschrieben wird. Mit drei Monaten wurden die Tiere mehreren Gedächtnistests unterzogen. Tatsächlich konnten sich Tiere ohne das Gen im Gegensatz zu unbehandelten Geschwistern nicht an tags zuvor Gelerntes erinnern – allerdings nur bei Aufzucht im Standardkäfig. Bei Mäusen aus angereicherter Haltung hatte der Knockout nämlich keinen Effekt. Vermutlich kompensierte die durch Anreicherung induzierte Vermehrung synaptischer Verbindungen für den Verlust des Rezeptors. Dieses Resultat ist bemerkenswert: Es zeigt auf, wie unterschiedliche Haltungsbedingungen zu fundamental unterschiedlichen Schlussfolgerungen über die Funktion von Genen führen können.

Fehlschluss Standardisierung

Obiges Beispiel unterstreicht aber auch, dass Befunde aus Tierversuchen vorerst immer nur für die spezifischen Bedingungen gelten, unter denen sie erhoben wurden. Je enger diese Bedingungen gesteckt werden, desto enger der Gültigkeits-

bereich der Befunde. Weil Standardisierung also immer auf Kosten der Generalisierbarkeit geht, entpuppt sie sich letztlich als Fehlschluss. Nicht ein willkürlicher Standard – wie die Standardhaltung –, sondern systematisches Variieren beziehungsweise Randomisieren von Bedingungen ist erforderlich, um aussagekräftige Resultate zu erhalten.³ Aus dem gleichen Grund fordert in der Schweiz die Interkantonale Medikamentenkontrolle neuerdings ja auch, dass Medikamente nicht mehr nur an jungen Männern, sondern an allen möglichen Patientengruppen getestet werden.

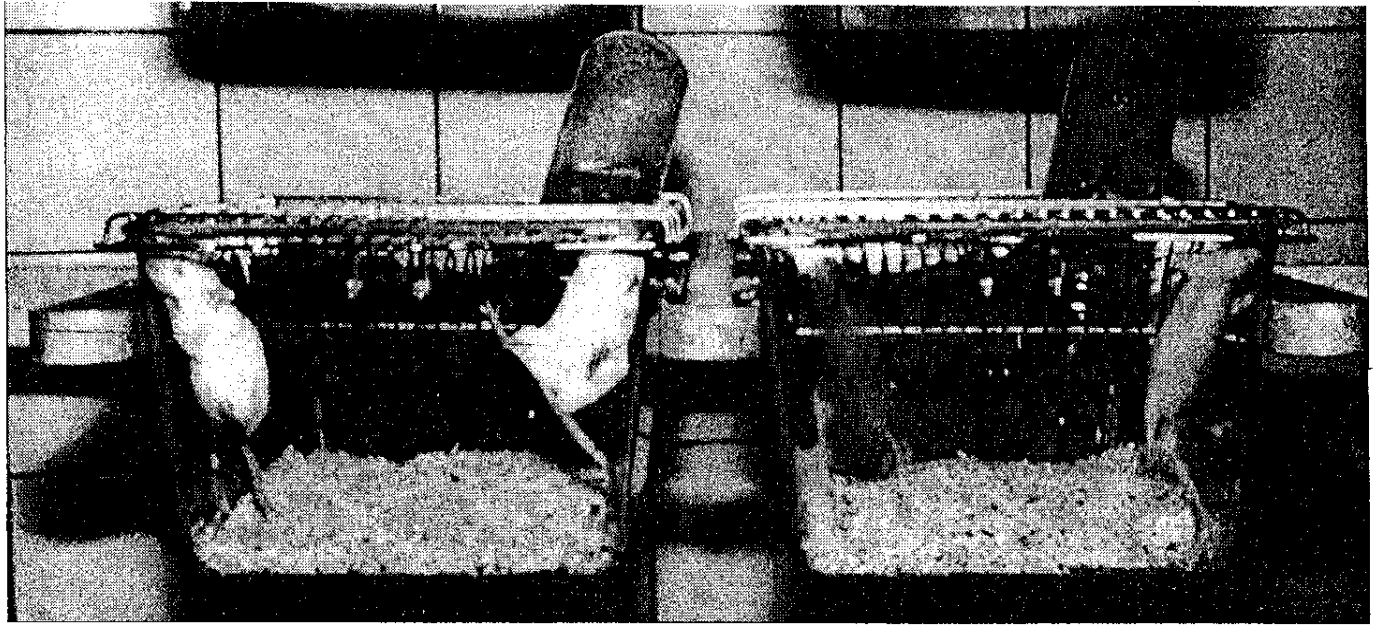
Die Ignoranz den Ansprüchen der Tiere gegenüber und das Ziel, natürliche Variation auszumerzen, entlarven den Ansatz hinter der konventionellen Versuchstierhaltung als fundamental unbiologisch. Mehr und mehr Forscher gehen deshalb über zu angereicherter Haltung und bieten ihren Tieren im Standardkäfig zusätzlich Nagehölzer, Nestmaterial, Klettergestelle oder Nestboxen an. Ob die meist intuitiv geleiteten Käfigausstattungen aber tatsächlich Verbesserungen bringen, ist unsicher. «Falsche» Anreicherung kann insbesondere bei Mäusen zu Konkurrenz führen und über Aggression sozialen Stress verursachen, was sich wiederum negativ auf Tiere und Forschung auswirken kann.

Vielversprechender wäre es, die Tiere, ausgehend von Verhaltensstudien unter naturnahen Bedingungen, systematisch nach ihren Bedürfnissen zu «befragen». Am Beispiel des Nerzes wurde kürzlich gezeigt, dass der «Preis» (Gewicht einer Pendeltüre), den Tiere für den Zugang zu einer bestimmten Ressource (Nest, Spielzeug, Wasserbad usw.) zu bezahlen bereit sind, mit der Höhe der Stressbelastung korreliert, die den Tieren entsteht, wenn ihnen diese Ressource vorenthalten wird.⁴ Vergleichbare Grundlagen über den Zusammenhang zwischen Bedürfnissen und den Auswirkungen, wenn diese nicht befriedigt werden, gibt es weder für Ratten noch für Mäuse.

Ob die Aussagekraft von Tierversuchen durch eine tiergerechtere Haltung tatsächlich verbessert werden kann, ist zurzeit noch offen. Immerhin bestehen Hinweise, wonach angereicherte Bedingungen robustere Phänotypen hervorbringen, die weniger empfindlich auf Umwelteinflüsse reagieren und damit aussagekräftigere Befunde liefern

könnten. In Zusammenarbeit mit drei unabhängigen Forschungslabors der ETH und Universität Zürich werden entsprechende Untersuchungen vom Autor gegenwärtig angegangen. Angesichts des enorm grossen Aufwands, der heute für genetische Studien betrieben wird, ist ein vertieftes Verständnis des Zusammenspiels zwischen Gehirn, Verhalten und Umwelt dringend notwendig – aus Rücksicht auf die Tiere ebenso wie für die Glaubwürdigkeit der Forschung.

Quelle: ¹Trends in Neurosciences 24, 207–211 (2001); ²Nature Neuroscience 3, 238–244 (2000); ³Nature Genetics 26, 263 (2000); ⁴Nature 410, 31–32; 35–36 (2001).



Normaler Auszuchtstamm (links) und eine Nacktmutante desselben (rechts). Beide Mäuselinien zeigen im Standardkäfig stereotypes Nagen am Abdeckgitter und stereotypes Hüpfen in den Käfigecken. (Bild H. Würbel)