

GEN DIALOG

Forschung an Primaten

Makaken (Rhesusaffen) sind die am häufigsten für die Forschung eingesetzten Primaten. An grösseren Affen wie Gorillas, Orang-Utans und Schimpansen werden in Europa seit Jahren keine invasiven Experimente mehr durchgeführt. Sie werden höchstens in Versuchen eingesetzt, in denen ihr Verhalten oder ihre Lernfähigkeit beobachtet wird.



Die grosse Ähnlichkeit mit dem Menschen macht es möglich, in Versuchen an und mit Primaten wichtige Erkenntnisse über das Funktionieren des menschlichen Organismus zu gewinnen. Diese nahe Verwandtschaft bringt jedoch auch wichtige ethische Fragen mit sich. In der Schweiz werden Versuche an Primaten mit strengen Gesetzen geregelt.

Die Basis dieser angewandten Forschung bildet die Grundlagenforschung, deren Ziel es ist, Mechanismen im gesunden und kranken Organismus zu verstehen. Auch wenn der Nachweis eines konkreten medizinischen Nutzens oftmals schwierig ist, wird medizinisch-angewandte Forschung nur mit dem Wissen der Grundlagenforschung möglich.

Inhalte und Fakten

In der Immunologie, Altersforschung, Neuro- und Fortpflanzungsbiologie kann nicht auf Versuche an Primaten verzichtet werden. Beispiele der Schweizer Forschung in der Neurobiologie.

Im Jahr 2007 wurden in der Schweiz 335 Primaten eingesetzt. Das Prinzip «Reduce» am Beispiel.

Nur vier Primaten wurden dabei schwer belastet. Das Prinzip «Refine» erklärt Prof. Rouiller im Interview.

Jeder Tierversuch wird von Behörden eingehend geprüft. Prof. Mauron spricht über die ethischen Grundlagen.

Experimente mit Zellkulturen oder Versuche mit weniger komplexen Tieren wie Fliegen, Würmern oder Nagern sind für die biologisch-medizinische Forschung elementar. Diese Modelle bilden die Grundlage, um den menschlichen Organismus zu untersuchen. Sie haben aber ihre Grenzen. Gewisse Bereiche der Humanbiologie und der Medizin sind auf hohe anatomische, physiologische und funktionelle Ähnlichkeit (Verwandtschaft) zwischen Modellorganismus und Mensch angewiesen. Versuche mit Primaten sind oft die einzige Möglichkeit, gewisse Fragestellungen genügend zu klären. Das gilt für die Grundlagenforschung, für die medizinisch-angewandte Forschung sowie für das Testen von Medikamenten auf Wirksamkeit und Sicherheit.

Forschungsgebiete wie die Immunologie, die Neurobiologie, die Altersforschung und die Fortpflanzungsbiologie sind ohne Experimente an Primaten undenkbar. Die Art, wie Bakterien oder Viren unsere Zellen befallen und wie unser Körper darauf reagiert, sind Mechanismen, die meist nur bei den Primaten mit dem Menschen vergleichbar sind. Impfungen gegen Gelbfieber, Kinderlähmung und Hepatitis B konnten nur aufgrund von Versuchen an Primaten entwickelt werden. Aktuell liefern Primatenstudien einen unverzichtbaren Beitrag in der HIV-Impfstoff-Entwicklung.

Die Anzahl der für die Forschung benötigten Primaten ist in der Schweiz seit Jahren konstant gering und macht etwa 0,05 Prozent aller Tierversuche aus. Es gelten – wie im Allgemeinen für Tierversuche – die im Tierschutzgesetz verankerten 3R: Replace (Ersetzen), Reduce (Reduzieren), Refine (Verbessern). Computermodelle, Gewebekulturen, Methoden im Reagenzglas und Versuche an Nagern werden so weit als möglich angestrebt, um den Einsatz von Primaten auf ein absolutes Minimum zu reduzieren. Jeder Versuch wird beantragt, begründet und von den entsprechenden Behörden allenfalls genehmigt. Es muss gezeigt werden, dass der angestrebte Erkenntnisgewinn nur anhand von Experimenten an Primaten erzielt werden kann und schwerer wiegt als das zu erwartende Leid des Tieres. Das strenge Bewilligungssystem und eingehende Kontrollen vor und während der Versuche garantieren in der Schweiz einen ausgesprochen hohen Qualitätsstandard der Forschung an und mit Tieren.

Dr. Angelika Kren
Geschäftsführerin der Stiftung Gen Suisse

«In der Schweiz werden Primaten vor allem in der Neurobiologie eingesetzt.»

Die Aussicht auf eine Therapie bei Rückenmarksverletzungen ist eine Erfolgsgeschichte der Schweizer Forschung. Dabei wurden biochemische Mechanismen in Zellkulturen entdeckt und anschliessend anhand von Nagern in lebenden Organismen untersucht. Versuche an Primaten haben den Weg für klinische Studien am Menschen frei gemacht.

Neurowissenschaften untersuchen die biologischen, medizinischen und psychologischen Aspekte des Nervensystems. Insbesondere das Zentrale Nervensystem (ZNS), das aus Gehirn und Rückenmark besteht, ist enorm komplex. Nur das Gehirn der Primaten zeigt die typischen Hirnregionen, die auch beim Menschen zu finden sind. Um zu verstehen, wie Informationen im gesunden Gehirn aufgenommen und verarbeitet werden oder wie Bewegungsabläufe koordiniert werden, ist es unumgänglich, mit Tieren zu arbeiten, die man für bestimmte Aufgaben dressieren kann und die fähig sind, komplexere Aufgaben zu lösen.

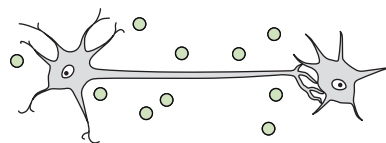
In der Schweiz arbeiten verschiedene Forschungsgruppen mit Primaten, um Mechanismen des ZNS besser zu verstehen. Zum Beispiel wird untersucht, wie bei der Planung und Vorbereitung von Greifbewegungen visuelle Informationen aufgenommen und in eine koordinierte Handbewegung umgesetzt werden. Detaillierte Kenntnisse darüber, wie und wo im Gehirn solche Planung stattfindet, können die Basis bilden, um Menschen mit Verletzungen des Rückenmarks oder des Gehirns zu helfen. Signale, die bei diesen Patienten zwar noch erzeugt, aber nicht mehr weitergeleitet werden, könnten abgefangen und über eine Roboterhand ausgeführt werden.

Noch immer gelten Querschnittslähmungen als unheilbar. Durchtrennte Nervenfasern im ZNS können motorische und sensorische Signale zwischen Gehirn und ausführenden Organen nicht weiterleiten, und verletzte Nervenfasern des ZNS können nicht zusammenwachsen. Vor über 20 Jahren entdeckte die Forschungsgruppe um Professor Martin Schwab am Institut für Hirnforschung an der Universität Zürich einen Hemmstoff, der das Wachstum von Nervenzellen in Kultur hemmt. Der Hemmstoff wurde Nogo A (No go: geht nicht) getauft. Es wurden Antikörper entwickelt, die Nogo A blockieren (siehe Grafik).

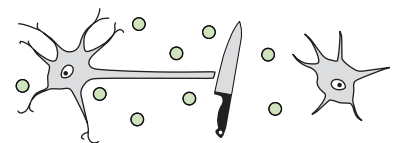
Um die Wirkung des Antikörpers im lebenden Organismus zu untersuchen, wurden bei Ratten einzelne Nervenfasern so durchtrennt, dass die Beweglichkeit einer Hinterbeine eingeschränkt war. Tatsächlich führte eine Behandlung mit Antikörpern gegen Nogo A zum Nachwachsen der Nervenfasern und damit zu einer Verbesserung der Beweglichkeit. Ein Forscherteam um Professor Eric Rouiller am Institut für Physiologie der Universität Fribourg konnte die vielversprechenden Resultate am Modell der Primaten bestätigen. Nervenfasern wurden gezielt so verletzt, dass nur die Fingerfertigkeit der Tiere beeinträchtigt war. Tiere, die mit Antikörpern gegen Nogo A behandelt wurden, erlangten ihre ursprüngliche Fingerfertigkeit wieder vollständig zurück, weil Nervenfasern nachwachsen. Nachdem die Wirkung der Nogo-A-Antikörper am Modell der Primaten bestätigt worden war und keine Nebenwirkungen auftraten, wurde der Weg frei für eine Anwendung am Menschen. Die erste Phase der klinischen Studien, in der die Verträglichkeit der Behandlung untersucht wird, ist mittlerweile abgeschlossen.

Lähmungen durch Verletzungen des Rückenmarks gelten bis heute als unheilbar. Nervenzellen im zentralen Nervensystem können nicht nachwachsen. Mitschuld hat der Wachstumshemmer Nogo A. Spezifische Antikörper gegen Nogo A können die hemmende Wirkung ausschalten. Versuche in Zellkulturen, mit Ratten und mit Primaten konnten zeigen, dass diese Antikörper das Nachwachsen von verletzten Nervenzellen ermöglichen. Damit besteht die grosse Hoffnung, dass diese Therapie in naher Zukunft Menschen mit Verletzungen des zentralen Nervensystems helfen kann.

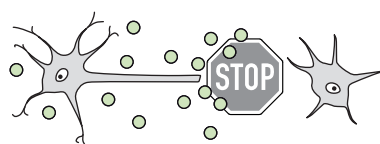
Mit Versuchen an Primaten erprobt: Wirkungsweise von Antikörpern gegen Nogo A



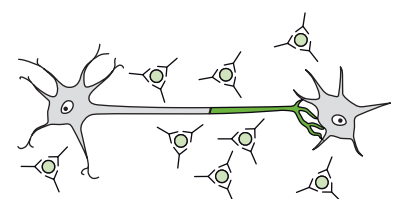
1) Nervenfaser leitet Signale von einer Zelle zur nächsten



2) Verletzung der Nervenfaser



3) Nogo A hemmt das Wachstum der Nervenfaser



4) Antikörper blockieren Nogo A

«Es gibt Forschungsgebiete, die auf Experimente an Primaten angewiesen sind.»

Am Institut für Physiologie der Universität Freiburg wurde die zuvor an Nagern untersuchte Wirkung von Antikörpern gegen Nogo A an Primaten bestätigt. Professor Rouiller beschreibt, wie solche Experimente geplant, bewilligt und durchgeführt werden.

Herr Rouiller, warum waren Experimente an Primaten für die Forschung mit Nogo-A-Antikörpern nötig?

Die Organisation des zentralen Nervensystems ist zwischen Nagern und Menschen sehr unterschiedlich. Hinzu kommt, dass an Ratten gewisse Nebenwirkungen nicht erkannt werden können. Forscher, Mediziner und auch Ethikkommissionen waren der Ansicht, dass eine Therapie mit Antikörpern gegen Nogo A zuerst an Primaten getestet werden muss, bevor sie am Menschen angewendet werden kann.

Dies ist ja schon angewandte Forschung, sind Versuche mit Primaten auch in der Grundlagenforschung nötig?

Es gibt keine klare Linie zwischen Grundlagenforschung und angewandter Forschung. Es ist ein Kontinuum. Die Grundlagenforschung von heute liefert Erkenntnisse, die später in die Entwicklung wichtiger Therapien einfließen können.

Wie wurden die Experimente geplant?

Der Grundsatz der 3R ist entscheidend. Wir hätten niemals von Beginn an Antikörper gegen Nogo A an Primaten getestet. Konzentration der Antikörper sowie Zeitpunkt und Dauer der Behandlung sind Parameter, die zuvor an Nagern getestet werden. Nur so ist es möglich, die Zahl der verwendeten Primaten auf ein Minimum zu beschränken.

Wie wurden die Experimente dann durchgeführt?

Wir haben in drei Etappen je vier Tiere behandelt. Die Versuche haben so insgesamt sechs Jahre gedauert. Das ist sehr zeitaufwendig, aber es gibt uns die Möglichkeit, die Versuche zu verbessern oder abzubrechen, wenn wir keinen Effekt der Behandlung sehen.

Wie haben Sie das Prinzip «Refine» (Verbessern) umgesetzt?

Um die Wirkung von Antikörpern gegen Nogo A zu testen und das Leben der Tiere möglichst wenig zu beeinträchtigen, wurden die Nerven durch einen chirurgischen Eingriff so verletzt, dass nur die Fingerfertigkeit betroffen war. Die Primaten konnten sich weiterhin normal bewegen und klettern. Eine derart gezielte Lähmung war nur möglich, weil der Verlauf von Nervenbahnen in Primaten aus Experimenten der Grundlagenforschung bekannt ist.

Wie wurde die Operation durchgeführt?

Die Durchtrennung der Nerven wurde von einem Neurochirurgen durchgeführt unter Bedingungen, wie sie auch für Menschen gelten.

Können Primaten als Versuchstiere wirklich nicht ersetzt werden, kann also das Prinzip «Replace» nicht angewendet werden?

Es gibt Experimente, die können mit dem heutigen Stand des Wissens nur am Modell der Primaten durchgeführt werden. Wir untersuchen zum Beispiel, wie visuelle und akustische Signale im Gehirn kombiniert werden. Die Tiere müssen dazu komplexe Aufgaben lösen, die nicht von anderen Tieren ausgeführt werden können.

Sind die Richtlinien und Gesetze in der Schweiz strenger als in anderen Ländern?

Ich bin der Meinung, dass sowohl Bewilligungsverfahren als auch Bedingungen der Tierhaltung in der Schweiz strenger sind als in anderen Ländern. Ein Versuch, bei dem Primaten vollständig gelähmt werden, würde in der Schweiz nicht bewilligt, im Ausland allenfalls schon. Die Richtlinien in der Schweiz erfordern von Forschern ein grosses Engagement. Sie sind aber gerechtfertigt und garantieren einen hohen ethischen Standard.

Was würde es bedeuten, wenn in der Schweiz Primatenforschung verboten würde?

Es ist besser, Experimente unter den strengen und guten Richtlinien der Schweiz durchzuführen als im Ausland, wo Kontrollen zum Teil weniger streng sind. Gewisse Forschungsgebiete sind auf Experimente mit Primaten angewiesen. Wenn sie hier verboten würden, dann bestünde die Gefahr, dass sie in Forschungslabors mit weniger strengen Richtlinien durchgeführt würden. Eine Richtlinie der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften besagt aber, dass es für einen Schweizer Forscher unethisch ist, Experimente im Ausland durchzuführen, die hier nicht bewilligt würden. Die Konsequenz wäre, dass Schweizer Forscher dieses Experiment nicht durchführen könnten.

Bleiben Experimente an Primaten auch in Zukunft so bedeutend?

2006 hat die UK Academy of Medical Sciences einen sehr detaillierten Bericht über Experimente mit Primaten veröffentlicht. Nach genauen Recherchen kam man zum Schluss, dass es auch mit den neusten Technologien nicht möglich sein wird, auf Experimente an Primaten in den Gebieten Neurobiologie, Fortpflanzungsbiologie, Prozesse des Alterns und Immunologie zu verzichten (Weatherall FRS FMedSci Report).

Abschliessend: Wie geht es mit der Nogo-A-Forschung weiter?

Im Moment untersuchen wir, ob eine Behandlung mit Antikörpern gegen Nogo A auch bei Hirnverletzungen, zum Beispiel nach einem Hirnschlag, in Frage kommt. Auch hier hat man zuerst bei Nagerexperimenten vielversprechende Resultate erzielt, die jetzt an Primaten bestätigt werden müssen.



Prof. Dr.
Eric Rouiller

Leiter des *Laboratory of Neurophysiology of Action and Hearing* am Institut für Physiologie der Universität Freiburg. In seinem Forschungsteam wurden die Antikörper gegen Nogo A an Primaten getestet. Weiterer Schwerpunkt der Gruppe ist die Frage, wie Sehen, Hören und Fühlen verarbeitet und in Bewegungen umgesetzt werden. Mehr Informationen zur Forschungsgruppe von Professor Rouiller: www.unifr.ch/neuro/rouiller

«Was wir brauchen, ist eine rationale, auf wissenschaftlichen Fakten beruhende ethische Diskussion.»

Ein Bewilligungsverfahren braucht klar definierte Regeln. Der Bioethiker Alex Mauron spricht darüber, was eine sinnvolle ethische Debatte ausmacht.

Herr Mauron, sind Experimente an Primaten aus Ihrer Sicht vertretbar?

Es gibt Experimente, die unter bestimmten Bedingungen meiner Meinung nach vertretbar sind. Anstelle von Pauschalverboten oder -legitimierungen brauchen wir genau definierte, auf die Art der Primaten abgestimmte Regeln.

Warum sind Versuche mit Primaten verglichen mit anderen Tierversuchen besonders heikel?

Aufgrund ihrer nahen Verwandtschaft zum Menschen sind Primaten wichtige Modelle, um biologische Vorgänge unseres Körpers zu untersuchen. Biologische Nähe heisst aber auch moralische Nähe und verstärkt ethische Bedenken. Je grösser die mentalen Fähigkeiten, desto plausibler ist es, dass das Tier in menschenähnlicher Weise leiden kann. Es gilt, eine Grenze zu definieren, bei der die Leidensfähigkeit so gross ist, dass Experimente mit diesen Tieren nicht mehr vertretbar sind.

Wo wird in der Praxis diese Grenze gezogen?

Invasive Experimente an Schimpansen werden heute in Europa nicht mehr durchgeführt. Es stellt sich also die Frage, wo die Grenze liegt bei kleineren Primaten, zum Beispiel bei den Makaken.

Wie wird diese Grenze festgelegt?

Seit Jahrzehnten erforschen Primatologen die Lernfähigkeit und das Verhalten von Primaten und liefern damit das nötige Verständnis über die mentalen Fähigkeiten dieser Tiere. Basierend auf diesen wissenschaftlichen Fakten soll entschieden werden, welche Experimente welcher Primatenart zugemutet werden können.

Diese Fakten definieren aber noch keine Grenze.

Die Fakten müssen aus dem Blickwinkel verschiedener ethischer Theorien betrachtet werden. Ein Ansatz, um die Problemstellung fokussiert und rational anzugehen, ist, die Interessen der Tiere zu

definieren. Im Gegensatz zu biologischen Fakten ist der Begriff «Würde der Kreatur», wie er in unserer Verfassung steht, schwer fassbar und bietet deshalb keine Grundlage für eine rationale Diskussion.

Wie wird schliesslich entschieden, ob ein Experiment vertretbar ist oder nicht?

Es braucht eine Güterabwägung. Dabei müssen vor allem das Tier und das Ausmass des Leidens, das heisst der Schweregrad des Experiments, berücksichtigt werden.

Und die andere Seite der Waagschale?

Der Erkenntnisgewinn letztlich im Hinblick auf einen möglichen Nutzen für Gesundheit und Gesellschaft. Sind die Experimente ein nötiger Schritt, oder gibt es Alternativen? Wenn das Leid des Tieres unverhältnismässig gross ist, sollen Experimente nicht durchgeführt werden, egal wie gross der Erkenntnisgewinn ist.

Wie sollte ein Bewilligungsverfahren für Experimente an Primaten aussehen?

Jedes Experiment soll, wie bisher, von einer administrativen Behörde, die genau definierte Regeln anwendet, einzeln beurteilt werden. An diesem Punkt sollen keine Grundsatzentscheide mehr getroffen werden.

Wer stellt diese Regeln auf?

Ethiker müssen zusammen mit Forschern die Einblicke liefern, auf deren Grundlage die politischen Diskussionen stattfinden. Die Universitäten sollten in diesem Bereich aktiver sein und diesen Dialog fördern.

Können Sie mit der heutigen Situation in der Schweiz bezüglich Experimenten an Primaten leben?

Ja, der gesetzliche Rahmen, den wir zurzeit in der Schweiz haben, ist gut. Die Diskussion muss weiter stattfinden, und gesetzliche Anpassungen sollen auf Erfahrungen und neuen Fakten beruhen. Wir brauchen einen rationalen und auf Fakten beruhenden Dialog.



Prof.

Alex Mauron

Bioethiker der medizinischen Fakultät, Universität Genf.

Er studierte Biologie und arbeitet seit 1987 im Gebiet der Bioethik. Herr Mauron ist Mitglied der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften und des Schweizerischen Wissenschafts- und Technologierates. Mehr Informationen zum *Institut d'éthique biomédicale*: <http://ib.unige.ch/>

Bestimmungen und Kontrollen von Tierversuchen in der Schweiz

Forschende reichen ein Gesuch, welches Ziel der Forschung, Anzahl Tiere, Schweregrad und Massnahmen zur Minderung von Leiden beschreibt, beim kantonalen Veterinäramt ein.

Behörden prüfen ethische Aspekte mit einer Güterabwägung zwischen den zu erwartenden Beeinträchtigungen des Tieres und dem Wert des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns.

Wird ein Versuch vom kantonalen Veterinäramt bewilligt, kann das Bundesamt für Veterinärwesen während 30 Tagen Rekurs einlegen. Erst dann dürfen die Versuche gestartet werden.

Laufende Versuche werden vom Veterinäramt kontrolliert. Jährlich Berichte der Forschenden zeigen nochmals alle Experimente, Zahl der Tiere und Schweregrad.