Aus die Maus?

Seit über 100 Jahren forscht die Medizin an Mäusen. Jetzt stockt der Fortschritt. Sind Mensch und Tier einfach zu verschieden?

TEXT: KRISTINA VAILLANT

Für die Alzheimer-Forschung absolviert diese Maus Erinnerungstests in einem Labyrinth.

FOTOS: BERTHOLD STEINHILBER/LAIF, DDP IMAGES

Die Mäuse, die der Zellbiologe Thomas Willnow für seine Forschung braucht, sollten möglichst menschlich sein – und möglichst vergesslich. Willnow ist Forschungsgruppenleiter am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin. Er untersucht den Zusammenhang zwischen Stoffwechselstörungen und Alzheimer. Bei dieser Form der Demenz sammeln sich Eiweißklumpen, sogenannte Plaques, im Gehirn der Erkrankten. Sie sollen für das Absterben der Nervenzellen und damit für den Gedächtnisverlust verantwortlich sein – soweit die Theorie. Über eine Million Menschen in Deutschland sind betroffen. Eine Therapie gibt es bis heute nicht.

Willnow züchtet seine Versuchsmäuse selbst. Er erzeugt in ihrem Erbgut jene genetischen Veränderungen, die bei Menschen bekanntermaßen das Alzheimer-Risiko erhöhen. Als Hybridwesen simulieren die Mäuse ein menschliches Leiden. Sie zeigen in Verhaltensstudien, bei denen sie in trübem Wasser zu einer rettenden Insel schwimmen müssen, Probleme mit dem Lern- und Erinnerungsvermögen. Wenn Willnow sie nach anderthalb Jahren tötet und das Hirn untersucht, findet er die typischen Eiweißablagerungen: »Die genveränderten Mäuse zeigen die Bildung von Plaques, genau wie Menschen.« Auch die Störung von Nervenzellfunktionen, für Alzheimer charakteristisch, ist zu beobachten.

Aber lässt sich eine Krankheit, die bei unserer Spezies meist erst in hohem Alter ausbricht, an einer Maus studieren, die höchstens zwei Jahre alt ▸

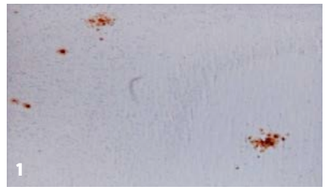
wird? Solche Fragen treiben Forscher um – auch im Hinblick auf andere Volksleiden. Denn obwohl Tierversuche immer wieder ermutigende Ergebnisse liefern, lassen nennenswerte Fortschritte bei der Behandlung von Menschen auf sich warten.

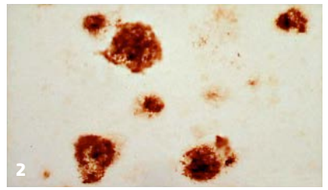
Alzheimer-Maus, Krebs-Maus, Diabetes-Maus, Bluthochdruck-Maus – die Liste ließe sich endlos fortsetzen. In medizinischen Laboren leben Hunderte Arten genveränderter Nager, die nicht auf mausstypische Weise krank werden.

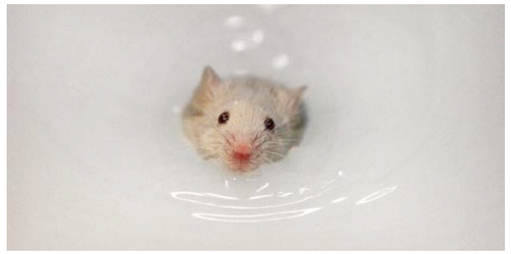
Trotzdem ist eine Maus kein Mensch. Immunsystem, Stoffwechsel oder auch die Reaktion des Körpers auf Stress unterscheiden sich. Die Ursache dafür liegt im Erbgut. Gene gleichen evolutionären Ursprungs, die eine Bauanleitung für Proteine liefern, stimmen bei Mensch und Maus im Schnitt zu 85 Prozent überein. Doch selbst wenn zwei Gene völlig identisch sind, können sie je nach Art unterschiedlich aktiv sein.

Hinzu kommt: Der Organismus der Labormäuse hat nur wenig mit dem jener Patienten zu tun, für die Medikamente entwickelt werden. Bei wissenschaftlichen Studien kommen in der Regel genetisch identische Standardnager zum Einsatz, die kommerzielle Züchter unter dem Namen C57BL/6 vertreiben.

»Die Mäuse, an denen wir forschen, sind meist drei Wochen alt und männlich, sie bekommen alle das gleiche vitaminreiche Futter und leben in ihren Boxen mehr oder weniger wie Couch-Potatoes«, berichtet Ulrich Dirnagl, Direktor der Abteilung für Experimentelle Neurologie an der Berliner Charité und Experte für den Schlaganfall. »Wenn ich das mit unseren Patienten vergleiche, könnte der Unterschied größer nicht sein.« Wer einen Schlaganfall erleidet, ist meistens in fortgeschrittenem Alter und nimmt oft mehrere Medikamente, etwa gegen Diabetes und Bluthochdruck.







Die Maus als Alzheimer-Modell: Bild 1 zeigt ein gesundes Hirn, Bild 2 ein krankes Hirn mit charakteristischen Plaques (rot). Erkrankte Mäuse können sich die Position einer Rampe in trübem Wasser nicht merken.

73 %
aller Versuchstiere
in Deutschland waren 2015 Mäuse. An zweiter Stelle standen Ratten mit zwölf Prozent. Platz drei belegten Fische. Sie kommen oft in der Entwicklungsbiologie zum Einsatz.

Aufgrund dieser Unterschiede fragen sich Wissenschaftler wie Dirnagel, welche Fortschritte solche Tierstudien der Medizin künftig noch bringen können. Die Suche nach Alzheimer-Therapien jedenfalls stockt. Sekretase-Hemmer, die bei Mäusen die Bildung von Plaques verhindern und das Erinnerungsvermögen verbessern, sind bei Tests an Menschen bislang gescheitert. Die Wirkstoffe halfen zwar, die Eiweißklumpen im Gehirn abzubauen. Doch die Gedächtnisleistung der Patienten verbesserte sich nicht. Teilweise waren die Nebenwirkungen so stark, dass die klinischen Studien abgebrochen werden mussten.

Auch beim Schlaganfall lassen Erfolge auf sich warten. Forscher wie Ulrich Dirnagl suchen nach Wirkstoffen, die die Gehirnzellen schützen, wenn sie nach einem Hirnschlag nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden und absterben. Wer einen Schlaganfall überlebt, hat aufgrund der Hirnschäden oft mit Lähmungen zu kämpfen.

Bart van der Worp vom Universitätsklinikum im niederländischen Utrecht hatte schon 2010 Hunderte von Mausstudien ausgewertet. Mit ernüchterndem Ergebnis: Von 500 verschiedenen Methoden, die bei Mäusen gewirkt hatten, zeigten lediglich drei einen Effekt beim Menschen. Die Vorhersagekraft der Tierversuche war minimal. »Es ist frustrierend. Alzheimer, Schlaganfall, Tumore: Es geht nicht richtig vorwärts«, klagt Dirnagl. Gleichzeitig betont er, wie viel die Medizin den Versuchstieren zu verdanken hat: »Was wir heute über den Körper und die Krankheiten des Menschen wissen, was wir an Therapien entwickeln, beruht zu 90 Prozent auf Studien an Tiermodellen.«

Der Arzt und Forscher Robert Koch zählte Ende des 19. Jahrhunderts zu den ersten Wissenschaftlern, die Versuchstiere einsetzten. Dank der Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse, die er in seinem Berliner Labor hielt, konnte er 1882 das Bakterium Mycobacterium tuberculosis als Erreger der Tuberkulose identifizieren. Koch etablierte damals auch Regeln für die wissenschaftliche Beweisführung. Dazu gehört, dass der verdächtige Erreger aus dem Blut von Patienten isoliert und im Reagenzglas vermehrt wird – und auch, dass Versuchstiere damit infiziert werden.

Die Koch'schen Postulate gelten für die medizinische Forschung bis heute, und das nicht nur bei Infektionskrankheiten wie Tuberkulose. Auch Thomas Willnow hält sich daran. »Ich muss zunächst am Tiermodell beweisen, dass ein Gen im ursächlichen Zusammenhang mit der Krankheit steht«, sagt er. »Ansonsten kann ich keine Therapie entwickeln.«

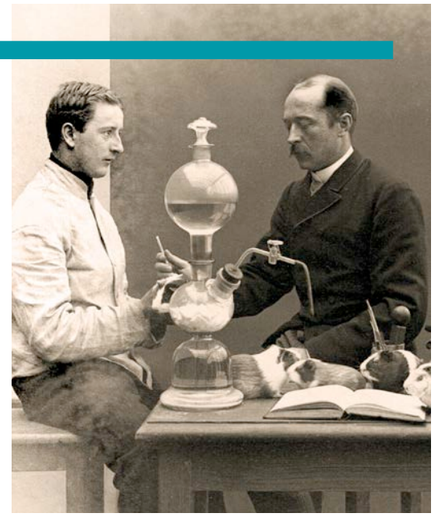
Genau dafür bieten Mäuse ideale Voraussetzungen. Es gibt viele Jahrzehnte Erfahrung mit Haltung und Zucht der kleinen Säugetiere. Auch die genetische Ausstattung lässt sich gut kontrollieren: Das Erbgut der Tiere wird seit 15 Jahren parallel zu dem des Menschen erforscht. In mühevoller Kleinarbeit vergleichen die Forscher einzelne Gene und ihre Funktionen. 2015 waren in Deutschland sieben von zehn Versuchstieren Mäuse. Ein wachsender Anteil ist inzwischen genetisch maßgeschneidert.

Der Vorteil: Die strenge Kontrolle von Erbgut und Lebensumständen lässt dem Zufall bei Experimenten wenig Raum. Der Nachteil: Das Mausmodell repräsentiert wie alle Modelle nur einen Ausschnitt der Wirklichkeit. »Es wäre unehrlich zu sagen: Damit verstehe ich jetzt die Krankheit in all ihren Facetten«, sagt Willnow. »Aber es wäre ebenso unehrlich zu sagen, dass das Modell aufgrund seiner Limitationen nichts wert ist.«

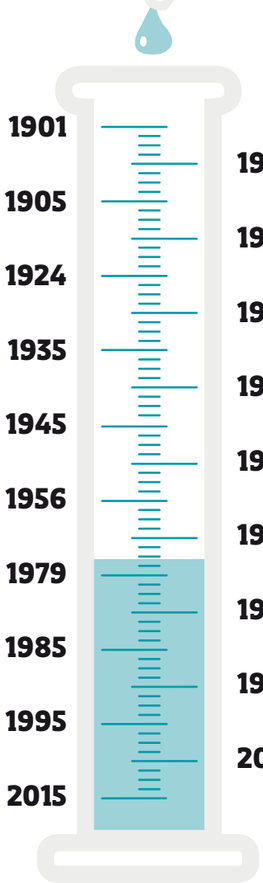
Willnow möchte, dass seine Mäuse die Alzheimer-Krankheit so präzise wie möglich nachahmen. Deshalb simuliert er genetische Muster, die nur bei Frauen, aber nicht bei Männern das Risiko von Alzheimer erhöhen, auch nur an weiblichen Mäusen. Die als Risikofaktoren identifizierten genetischen Varianten bildet er nicht nur grob, sondern eins zu eins im Erbgut der Maus nach. ▸

Dem Tier sei Dank

106 Nobelpreise für Medizin und Physiologie wurden bisher verliehen. 94 der prämierten Entdeckungen basierten auf Tierversuchen. Einige Meilensteine:



Bereits Ende des 19. Jahrhunderts wurden am Berliner Hygiene-Institut Tierversuche durchgeführt, unter anderem mit Meerschweinchen.



- **1901** Heilmittel gegen **Diphtherie**
- **1902** Entdeckung des **Malariaerregers**
- **1905** Entdeckung des **Tuberkuloseerregers**
- **1923** Entdeckung des **Insulins**
- **1924** Entwicklung des **Elektrokardiogramms**
- **1929** Bedeutung von **Vitaminen**
- **1935** **Organisatoreffekt** (Anordnung und Differenzierung von Zellen im Embryo)
- **1939** Antibakterielle Wirkung von **Prontosil** (u. a. gegen Streptokokken)
- **1945** Entdeckung des Antibiotikums **Penizillin**
- **1953** **Citratzyklus** (Schritt bei der Umsetzung von Nahrung zu Energie)
- **1956** Entwicklung der **Herzkatheter-Untersuchung**
- **1966** Entdeckung zur Ursache und Behandlung von **Tumoren**
- **1979** Entwicklung der **Computertomografie**
- **1982** **Prostaglandine** (Hormone; beeinflussen u. a. Blutdruck, Muskulatur)
- **1985** Regulierung des **Cholesterinstoffwechsels**
- **1990** Techniken der **Transplantation** von Organen
- **1995** Forschung zur Kontrolle der **Embryonalentwicklung**
- **2008** Rolle der Viren **HPV und HIV** bei der Entstehung von Krankheiten
- **2015** Wirkstoffe gegen **Malaria und Wurminfektionen**

FOTOS: THOMAS WILLNOW/MDC (2), ALAMY (2), ROBERT KOCH-INSTITUT; INFOGRAFIK: P.M.; QUELLE: DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT 2016

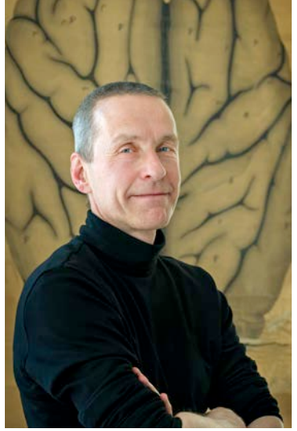
1981

Doppelte Maus

Der österreichische Biologe Karl Illmensee behauptete, Mäuse – und damit erstmals Säugetiere – geklont zu haben. Kollegen bezichtigten ihn des Betrugs, die Vorwürfe wurden jedoch nie bewiesen.

Ein solcher Faktor ist das Gen ApoE. Es reguliert den Fettstoffwechsel im Gehirn. Während Mäuse nur ein einzige Variante besitzen, kommen bei Menschen drei verschiedene Ausprägungen vor. »Wenn ich die Bedeutung des Gens für Alzheimer studieren will, muss ich für meine Studien Mäuse nehmen, die genau diese Gene haben«, erklärt Willnow. »Das heißt, man ersetzt das Mäuse-Gen durch die menschlichen Varianten ApoE 2, 3 oder 4.«

Bei den notwendigen Eingriffen ins Erbgut wenden Willnow und seine Kollegen Verfahren an, die erst in den letzten Jahrzehnten entwickelt worden sind – vor allem an Mäusen. In den 80er-Jahren hatten Wissenschaftler in den USA erstmals mit Nagern experimentiert, um gezielt einzelne Gene aus- oder anzuschalten. Weil sie dies in den Stammzellen von Mäuseembryos taten, trugen auch deren Nachkommen die genetische Veränderung in sich.



Ulrich Dirnagl forscht an der Berliner Charité zum Thema Schlaganfall.

Die Erfindung dieser »Knockout-Mäuse« wurde 2007 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. Mittlerweile sind die Verfahren so treffsicher, dass im Labor nicht nur Gene, sondern auch kleinere DNA-Bausteine ausgetauscht werden können. Und das sehr effizient. Mit einer molekularen Schere namens »CRISPR/Cas9«, die DNA zielgenau schneidet, lässt sich das Erbgut von Willnows Alzheimer-Maus innerhalb von wenigen Wochen maßschneidern. Vor 20 Jahren wären Wissenschaftler damit Monate oder sogar Jahre beschäftigt gewesen.

In der Krebsforschung werden den Mäusen sogar Tumorzellen menschlicher Patienten eingepflanzt. So wollen Ärzte vorab testen, welche Chemotherapie am besten anschlägt. In einer aktuellen Studie zeigen Forscher um den US-Genetiker Todd Golub jedoch, dass sich das Erbgut der Krebszellen im Körper der Maus teils deutlich verändert. Die genetischen Umbauten können auch die Reaktion auf Medikamente beeinflussen. Was der Maus hilft, heilt deshalb nicht unbedingt den Menschen, dessen Tumor sie in sich trägt.

»Es wird immer schwieriger, Durchbrüche in der Forschung zu erzielen.«

Neurologe Ulrich Dirnagl

Der Maus links fehlt ein Stoffwechsel-Gen, deshalb setzt sie kaum Fett an. Die Forschung dient der Suche nach einer Diabetes-Therapie.

Trotz aller Kritik sieht Ulrich Dirnagl jedoch keinen Grund, das Modell Maus grundsätzlich fallen zu lassen. »Was beispielsweise bei einem Schlaganfall in den Zellen des Gehirns passiert, ist absolut vergleichbar, da gibt es zwischen Mensch und Maus keinen Unterschied«, sagt er.

Doch um Wirkstoffe zu testen, wünscht sich Dirnagl lebensnahe Modelle: Mäuse, die alt sind, männlich wie weiblich, die an Bluthochdruck leiden, dem wichtigsten Risikofaktor für einen Schlaganfall, und deren Immunsystem bereits Infektionen bekämpft hat. Ein Wirkstoff, der das Absterben der Nervenzellen im Gehirn stoppen soll, müsste seine Schlagkraft dann an alten Nagern mit Vorerkrankungen beweisen, bevor er an Patienten getestet wird. Das Problem: Solche menschenähnlichen Mäuse sind nicht nur aufwendiger zu halten, sie sind auch wesentlich teurer zu beschaffen. Die 30 Labormäuse, die Ulrich Dirnagl mindestens für eine Studie braucht, kosten dann nicht mehr 600, sondern 9000 Euro.

39

Nobelpreise

für Medizin gingen an Wissenschaftler, die ihr Thema an Mäusen erforschten. Die Preisträger von 2005 arbeiteten mit Rennmäusen: Sie zeigten, dass das Bakterium H. pylori Magengeschwüre verursacht.

Kristina Vaillant interessiert sich für Versuchstiere, weil die oft unsichtbar bleiben. In Fachartikeln ist meist vom »Modell« statt von der Maus die Rede.

Was sich im Labor trotzdem nicht beobachten ließe, ist die Vorgeschichte einer Krankheit. Etwa wie sich eine Alzheimer-Demenz über Jahrzehnte entwickelt, bevor sie jenseits der 70 zum Ausbruch kommt. Oder wie sich ein Gehirnschlag anbahnt und wie Bluthochdruck, Ernährung, Lebensgewohnheiten und das Alter Einfluss nehmen und im Zusammenspiel mit den Genen wirken. Volkskrankheiten wie Schlaganfall, Krebs, Diabetes oder Alzheimer entstehen aber genauso: aus dem Zusammenspiel mehrerer Risikofaktoren. Deshalb heißen sie im Fachjargon komplexe Krankheiten.

Der Zoologe Joseph Garner von der medizinischen Fakultät der Stanford University schlägt deshalb eine andere Vorgehensweise vor. Anstatt menschliche Krankheiten an normierten Labormäusen zu simulieren, hält er Wildmäuse. Er beobachtet, wann welche Mäuse im Laufe ihres Lebens Krankheiten wie Krebs oder Diabetes entwickeln, und untersucht sie auf Merkmale, die als Auslöser in Verdacht stehen. Eine Strategie, die dem Zufall mehr Raum lässt. Thomas Willnow hält sie, zumindest für die biomedizinische Forschung, für weniger geeignet, weil sie vom spontan erkrankten Tier anstatt vom Menschen ausgeht. »Dort, wo wir wichtige und krankheitsrelevante Gene im Patienten vermuten, müssen wir sie im Mausmodell nachbilden, um den experimentellen Beweis zu führen und dann auf dieser Grundlage Therapien zu entwickeln«, sagt der Biologe.

Dass die genetische Ausstattung nur eine von mehreren Ursachen für Alzheimer, Schlaganfall oder Krebs ist, macht die Medikamentensuche besonders zäh. »Es wird immer schwieriger, hier in der Forschung Durchbrüche zu erzielen«, sagt Ulrich Dirnagl. Am Baum der Erkenntnis seien die tief hängenden Früchte bereits geerntet – und jene in der Baumkrone schwer zu erreichen. Ohne die Labormaus wird es trotzdem nicht gehen, da sind sich Dirnagl und Willnow einig. Das heißt aber nicht, dass die Forschungsmethoden nicht besser werden könnten. ■

Im Dienst der Forschung

Es muss keine Maus sein: Auch diese drei Tiere liefern Wissenschaftlern Erkenntnisse über das Geschehen in der Zelle und die Rolle der Gene.

FADENWURM
Caenorhabditis elegans

Klasse: Secernentea (Fadenwürmer)
Erbgut: 19 000 Gene, 1998 als erstes Genom eines mehrzelligen Lebewesens entschlüsselt

Übereinstimmung mit dem Menschen: 60 Prozent
Der ein Millimeter lange Wurm besitzt rund 1000 Zellen. Gerade sein simpler Aufbau hat Forschern geholfen, grundlegende Vorgänge in der Zelle und ihre Regulierung durch Gene zu verstehen. Dazu gehören der programmierte Zelltod (Nobelpreis 2002) und das Ruhigstellen von Genen (Nobelpreis 2006). Beide Mechanismen spielen etwa bei Krebs, Demenz und Schlaganfällen eine Schlüsselrolle.

SCHWARZBÄUCHIGE TAUFLIEGE
Drosophila melanogaster

Klasse: Insekten
Erbgut: 14 000 Gene, seit 2000 entschlüsselt

Übereinstimmung mit dem Menschen: 60 Prozent
Die Fliege wurde durch die Arbeiten des US-Embryologen Thomas H. Morgan berühmt, der an ihr die Bedeutung der Chromosomen für die Vererbung zeigte (Nobelpreis 1933). Die Biologin Christiane Nüsslein-Volhard entdeckte mit Drosophilas Hilfe, wie Gene die Embryonalentwicklung steuern (Nobelpreis 1995). Die Vorzüge der Fliege: Sie ist simpel gebaut und leicht zu halten. Außerdem schlüpft alle zwei Wochen eine neue Generation.

AXOLOTL
Ambystoma mexicanum

Klasse: Amphibien
Erbgut: Wird aktuell entschlüsselt. Das Genom ist sehr umfangreich, viele Abschnitte liegen mehrfach vor.

Übereinstimmung mit dem Menschen: Die Anzahl der Gene entspricht vermutlich in etwa der unseren.
Der mexikanische Schwanzlurch ist einzigartig in seiner Regenerationsfähigkeit: Gliedmaßen wachsen innerhalb von 70 Tagen komplett nach – samt Knochen, Nervenbahnen, Muskeln und Blutgefäßen. Forscher interessiert, wie diese Selbstheilungsprozesse funktionieren und ob sie sich auch in den menschlichen Zellen anstoßen lassen.

FOTOS: PETER HIMSEL, SCIENCE PHOTO LIBRARY, SHUTTERSTOCK, FOTOLIA, LAIF, ISTOCK (3)

P.M. KOMPAKT

- Mäuse sind die wichtigsten **Versuchstiere** der medizinischen Forschung. Eingriffe ins Erbgut erzeugen bei den Tieren Symptome menschlicher Leiden.
- Trotzdem zeigen Therapien, die bei Mäusen gegen Alzheimer, Krebs oder oder Schlaganfall helfen, bei Patienten oft **keine Wirkung.**
- Forscher bemühen sich, **Erbgut und Lebensumstände** der Nager stärker denen des Menschen anzugleichen. So soll die Aussagekraft der Tierversuche gesteigert werden.