

# **Genetisch veränderte Tiere**

*Maus, Zebrafisch, Fruchtfliege und Fadenwurm – alles Tiere, die als Modellorganismen genutzt werden. Modellorganismen sind gentechnisch veränderte Tiere, die helfen, mehr über Krankheiten zu erfahren und Therapien zu testen.*

*«Warum sollte man in das Erbgut von Tieren eingreifen, um damit Versuche durchzuführen? Die spinnen, die Forscher.» Lesen Sie hier, welche bahnbrechenden Entdeckungen ohne die Hilfe von gentechnisch veränderten Tieren nicht möglich gewesen wären.*

## **1. Gentechnisch veränderte Tiere**

Gentechnik bietet die Möglichkeit, das Erbgut von Lebewesen gezielt zu verändern. Diese Fähigkeit wird beispielsweise dazu eingesetzt, Medikamente wie menschliches Insulin in Bakterien oder in Tierzellen herzustellen (Kapitel Arzneimittelproduktion). Die häufigsten gentechnischen Veränderungen, sei dies in der Forschung oder für die Produktion von Medikamenten, geschehen in Mikroorganismen (Bakterien, Hefen) und in kultivierten Zellen. Doch auch höhere Lebewesen, Pflanzen und Tiere, können gezielt gentechnisch verändert werden. Dies ist wichtig, denn Erkenntnisse aus Mikroorganismen oder Zellen lassen sich nicht einfach auf einen höheren Organismus übertragen.

Krankheiten oder Körperprozesse lassen sich oft nicht an einzelnen Zellen untersuchen. Die Alzheimer-Krankheit etwa betrifft nicht nur einzelne Zellen, sondern ganze Hirnregionen. Die Forschenden greifen daher nicht nur auf einzelne «Alzheimer-Zellen» zurück, sondern auf das so genannte Tiermodell, also zum Beispiel auf Mäuse, welche eine Krankheit entwickeln, die der menschlichen Alzheimer-Erkrankung ähnelt. Anhand dieser Mäuse können die Forscherinnen und Forscher Neues über die Entstehung von Alzheimer erfahren und neue Therapien testen. Andere bekannte Beispiele von Tiermodellen gibt es für Krankheiten wie Multiple Sklerose, Diabetes, Muskelschwund (Chorea Huntington) oder Krebs.

In den letzten Jahrzehnten haben Forscherinnen und Forscher in der ganzen Welt eine Reihe von Tieren zu «Modellorganismen» erkoren. Dazu gehören zum Beispiel die Maus und die Fruchtfliege (siehe Liste unten). Die Forschungsgemeinde hat sich darauf geeinigt, sich auf wenige Organismen zu konzentrieren, statt tausende verschiedene Tiere zu untersuchen. Ergebnisse können dann besser miteinander verglichen werden. Wenn also ein Forschungslabor in Helsinki eine neue Erkenntnis bei der Maus erlangt, so können andere Forschende, die mit Mäusen des gleichen Stammes arbeiten, auf diese Erkenntnisse aufbauen, egal ob sie in Wien, Bern oder San Francisco arbeiten.

## **2. Tiere als Modellorganismen**

### **Was zeichnet ein Tier aus, damit es zum Modellorganismus erkoren wird?**

- Es muss im Labor gut leben und sich vermehren können. Es darf dabei nicht zu viel Platz einnehmen und darf betreffend Ernährung und Umwelteinflüssen nicht zu anspruchsvoll sein.
- Die Forschung muss bereits auch ohne Gentechnik schon einiges über dieses Tier erfahren haben.

- Es muss sich möglichst rasch und mit vielen Nachkommen vermehren, damit ein Experiment nicht zu lange dauert.
- Man muss es gut gentechnisch verändern können.

Es ist wohl klar, dass ein Elefant diese Kriterien nicht erfüllt: Mit seinen fünf Tonnen, Nahrungsbedarf von 100 Kilogramm und rund 22 Monaten Tragezeit dürfte es schwierig sein, mit einem Elefanten zu experimentieren. Anders bei einer Maus: Ihre Tragezeit beträgt rund 3 Wochen und sie wiegt nur etwa 35 Gramm. Es ist daher logisch, dass sich die Forschenden eher auf kleine Lebewesen geeinigt haben. Zu den wichtigsten Labormodellen der modernen biologischen Forschung gehören:

### **Der Fadenwurm (*Caenorhabditis elegans*) [1 mm lang]**

Der im Boden lebende Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* ist rund einen Millimeter lang und lebt nur etwa 20 Tage. Die kurze Entwicklungszeit und die geringe Anzahl von Körperzellen (der Wurm besteht aus 959 Zellen (adulter Hermaphrodit)) tragen wesentlich zur Beliebtheit dieses Modellorganismus bei. Zudem verfügt der Wurm über ein Nervensystem und ist durchsichtig, daher lassen sich einzelne Zellen und Körperorgane am lebenden Tier unter dem Mikroskop beobachten.

### **Die Fruchtfliege (*Drosophila melanogaster*) [3 mm gross]**

Die Fruchtfliege *Drosophila* ist seit fast 100 Jahren gewissermassen das «Haustier des Genetikers»: Die Fliegen sind klein, lassen sich einfach züchten, sie entwickeln sich in 10 Tagen vom Ei zur Fliege und vermehren sich rasant. Wurden sie anfangs zur Entdeckung der Regeln der Vererbung benutzt, dienten sie in den letzten 40 Jahren vor allem dem Studium einer zentralen Frage in der Biologie: «Wie entsteht aus einer einzigen Eizelle ein vollständiger Organismus?». Über Gendefekte, die zu Störungen in der Entwicklung führen, lassen sich die Gene finden, die diese Prozesse steuern. Durch die Entzifferung des Erbguts der Fliege und des Menschen wurde deutlich: Sehr ähnliche Gene steuern bei Fliege und Mensch die Entwicklung.

### **Der Zebrafisch (*Danio rerio*) [4 cm lang]**

Warum haben Forschende sich für Zebrafische entschieden? Sie sind leicht und in grosser Zahl zu halten und sie vermehren sich rasch. Da sie sich schnell entwickeln, zeigen sich die Veränderungen ihres Erbguts innerhalb kurzer Zeit. Bereits ein Tag nach der Befruchtung sind alle wesentlichen Organe angelegt und die Larve schlüpft zwei Tage später. Zudem sind die Nachkommen weitgehend durchsichtig, so dass die verschiedenen Entwicklungsstufen ohne grösseren Aufwand beobachtet werden können. Zebrafische haben zudem besondere Regenerationsfähigkeiten: Falls ein Teil des Herzens beschädigt wird, kann es wieder nachwachsen. Alle Wirbeltiere, einschliesslich des Menschen, haben viele Gemeinsamkeiten, so dass im Zebrafisch gewonnene Erkenntnisse oft auf den Menschen übertragen werden können.

### **Die Maus (*Mus musculus*) [10 cm lang]**

Die typischen weissen Mäuse, auch Labormäuse genannt, sind mit der Hausmaus verwandt. Der Körper ist 7 bis 11 cm lang, hinzu kommt eine Schwanzlänge von 7 bis 10 cm. Labormäuse werden zwischen 30 und 45 Gramm schwer. Sie haben bis zu acht Mal jährlich drei bis acht Mäusekinder. Nach vier bis sechs Wochen sind sie geschlechtsreif und leben rund zwei Jahre. Eine Maus kann also bis zu 150 Nachkommen haben. Deshalb sind Mäuse ideale Labortiere. Die *Mus musculus* wurde für Forschungszwecke in verschiedenen Stämmen gezüchtet, mit jeweils unterschiedlichen Eigenschaften: So

eignet sich der Stamm «NMRI» für verhaltensbiologische Tests, andere Stämme neigen zu früher Tumor-Bildung und werden daher in der Krebsforschung eingesetzt, und an wieder anderen Stämmen können zum Beispiel Medikamente gegen epileptische Anfälle erprobt werden.

Je näher ein Lebewesen mit einem anderen verwandt ist, desto besser lassen sich Ergebnisse aus Untersuchungen übertragen. So können neue Erkenntnisse aus Mausexperimenten eher auf Menschen übertragen werden als aus Versuchen mit Fliegen. Schliesslich sind Menschen und Mäuse beides Säugetiere und bis zu 99 Prozent aller Mausgene findet man in ähnlicher Form auch beim Menschen.

Am wertvollsten sind Tiermodelle, wenn sie für die Erforschung von Krankheiten des Menschen dienen. Die folgende Tabelle zeigt, dass für verschiedene schwere Krankheiten Tiermodelle in unterschiedlichen Modellorganismen bestehen, weil Modellorganismen und Menschen oft dieselben Gene haben.

### 3. Mit Gentechnik geht's schneller

Wie kann aus einer normalen Labormaus eine Maus werden, welche an Muskelschwund leidet? Dafür ist es wichtig, zu wissen, was die Ursache einer Krankheit ist. Bei der Duchenne Muskeldystrophie, einer Erbkrankheit, die schon in jungen Jahren zu einem Schwund der Muskeln führt, ist das Dystrophin-Gen auf dem X-Chromosom defekt. Dieses Gen hat eine wichtige Rolle beim Aufbau von Muskelproteinen. Wie beim Menschen gibt es auch bei Mäusen ein Dystrophin-Gen.

Es gibt verschiedene Methoden, Mäuse zu züchten, die an Muskelschwund leiden. Man könnte Mäuse vermehren und alle Nachkommen gut untersuchen. Irgendwann, vielleicht erst nach einigen Jahren, wäre darunter eine Maus mit Muskelschwund. Dann müsste man das Erbgut dieser Maus untersuchen und klären, ob tatsächlich das Dystrophin-Gen betroffen ist. Damit hätten wir eine Maus, die als Modell für die Duchenne-Erkrankung dienen könnte. Der Aufwand wäre aber enorm und wahrscheinlich müssten wir tausende von Mäusen züchten, um darunter eine Maus mit Muskelschwund zu entdecken.

Eine effizientere Variante ist die gezielte Veränderung des Mäuseerbguts mittels Gentechnik: durch das Ausschalten von vorhandenen Genen oder das Einfügen eines neuen Gens. Diese Genveränderung wird dann weitervererbt. Solche Tiere nennt man transgen (Grafik 10.1). Es gibt grundsätzlich zwei verschiedene Methoden, die bei allen Tiermodellen eingesetzt werden können:

- Erstens kann ein bestimmtes Gen ausgeschaltet werden. Eine solche Veränderung wird als **Knock-out** bezeichnet. In unserem Falle würde bei einer Maus das Dystrophin-Gen ausgeschaltet.
- Zweitens kann ein bekanntes Gen verändert und in das Erbgut des Tiermodells eingefügt werden (**Knock-in**).

## **Nobelpreis für Medizin 2007: Der Trick mit den Knock-out/in Mäusen**

Der Medizin-Nobelpreis 2007 wurde dem Amerikaner Martin Evans, dem Italo-Amerikaner Mario Capecchi und dem Briten Sir Oliver Smithies verliehen. Ihre bahnbrechenden Arbeiten liegen schon über 30 Jahre zurück. Als erstem war es Martin Evans geglückt, embryonale Stammzellen aus Mäuseembryonen zu gewinnen und in Kulturschalen zu vermehren. Er entwickelte eine Methode, um embryonale Stammzellen genetisch so zu modifizieren, dass er verschiedene Mäusestämme mit jeweils gezielt ein- und ausgeschalteten Genen züchten konnte. Das Erzeugen von Knock-out- und Knock-in-Mäusen stellte damals eine enorme Herausforderung dar, welche auf jeweils unterschiedlichem Weg auch den beiden anderen Forschern, Mario Capecchi und Oliver Smithies gelang.

### **4. Wie wird das Erbgut verändert?**

Um die DNA in das Erbgut einzuschleusen, wurden verschiedene Methoden entwickelt. Unter anderem diese:

- Mikroinjektionen
- Elektroporation
- Viren, die das gewünschte DNA-Stück enthalten, infizieren die Zellen.

Wie wird im Detail ein Knock-out-Tier gezüchtet? Nehmen wir das Beispiel einer Maus: Die Gensequenz eines bestimmten Gens (z. B. Dystrophin-Gen) wird dafür in embryonale Stammzellen einer Maus übertragen. Die Gensequenz wurde zuvor so verändert, dass das entsprechende Protein nicht mehr normal wirken kann. Das eingeführte, defekte Gen lagert sich nun an das entsprechende gesunde Gen im Tierchromosom an, weil es sich um die fast gleiche Gensequenz handelt. In der Folge wird das gesunde Gen mit der angelagerten Sequenz ausgetauscht. Es mutiert zu einem defekten Gen. Die so veränderten Stammzellen werden in einen frühen Mäuseembryo injiziert und dieser dann einer Ammen-Maus übertragen. Die Mäuse werden vermehrt, um zu sehen, ob das Knock-out-Gen weitergegeben wird.

Solche Knock-out-Mäuse haben zum Beispiel die Erforschung der häufigsten Erbkrankheit, der Cystischen Fibrose (CF), deutlich weitergebracht. Bei der CF, von der etwa eines von 2000 Kinder betroffen ist, stimmt die Regulation des Salzhaushaltes der Schleimhäute nicht. Die Kinder produzieren grosse Mengen Schleim in ihrer Lunge, was zu Atemschwierigkeiten und häufigen Infektionen führt. Eine Heilung gibt es bisher nicht. Aber dank der CF-Knock-out-Mäuse weiss man heute über die Krankheit viel besser Bescheid und die Forschung kann mit Hilfe der Mäuse weitere Therapien erproben.

Allerdings hat die Erforschung von Knock-out-Mäusen auch Grenzen: **Viele menschliche Erkrankungen entstehen nicht durch die Veränderungen eines einzelnen Gens, sondern durch das Zusammenspiel mehrerer fehlgeleiteter Gene.** Dies erschwert die Analyse verschiedener Krankheiten erheblich. Gegner von Tierversuchen weisen deshalb auf eine beschränkte Aussagekraft von Versuchen mit transgenen Tieren hin. Die Übertragbarkeit der Daten vom Tierversuch auf den Menschen sei begrenzt. Experten weisen darauf hin, dass eine gute Übertragbarkeit von der korrekten Versuchsanordnung abhängt.

## 5. Mit Knock-out-Mäusen Gene verstehen

Mit Knock-out-Tieren kann nicht nur eine konkrete (monogenetische) Krankheit untersucht werden, sondern ganz grundsätzlich die Frage, wozu ein Gen im Körper dient. Die Idee ist einfach: Ist ein Gen innerhalb eines Organismus defekt (und damit auch das entsprechende Protein), dann funktioniert etwas Bestimmtes nicht. Wenn zum Beispiel das Insulin-Gen defekt ist, kann der Zuckerhaushalt im Körper nicht mehr richtig gesteuert werden. Wenn in einer Fliege ein Wachstumsgen ausgeschaltet wird, dann entstehen Minifliegen. Mit anderen Worten: Durch das gezielte Ausschalten von Genen, kann auf die Funktion dieses Gens geschlossen werden. Der Vorteil der **Knock-out-Mäuse** besteht darin, dass man die Wirkung des Gens am lebenden Tier beobachten kann.

Im Gegensatz zu den Knock-out-Tieren ist bei der Herstellung von Tieren mit zusätzlicher, fremder Erbsequenz (**Knock-in-Tiere**) die Absicht eine andere. Das Tier soll zusätzliche Fähigkeiten erhalten. Weltweit bekannt geworden ist die erste Maus, der in den Labors der «Harvard Medical School» (einer berühmten Forschungseinrichtung in Boston) ein menschliches Krebsgen eingepflanzt wurde, um den Verlauf der Krebskrankheit und mögliche Therapien am Tiermodell zu testen. Heute stehen neue Generationen von Krebsmäusen für die Forschung als Krankheitsmodell zur Verfügung.

Nach dem geltenden europäischen Tierschutzgesetz, braucht es eine Bewilligung, wenn jemand Wirbeltiere gentechnisch verändern oder in Tierversuchen einsetzen will. Von den erwähnten Modellorganismen braucht es demnach für Fische und Mäuse eine Bewilligung, für den Fadenwurm und die Fruchtfliege hingegen nicht. Die Anzahl Tierversuche mit gentechnisch veränderten Mäusen hat seit 2008 um ca. 34 Prozent zugenommen (Stand 2017, Schweiz) – eine Entwicklung, in der sich das Wachstum der biomedizinischen Forschung (Life Sciences) widerspiegelt sowie auch die steigende Bedeutung transgener Versuchstiere, etwa für die Krebsforschung.

### **Gentechnisch veränderte Tiere für die medizinische Anwendung**

Gentechnisch veränderte Tiere werden nicht nur für die Grundlagenforschung gezüchtet. Es gibt eine Reihe von Anwendungen, die derzeit in Entwicklung sind oder die bereits getestet wurden, oft mit sehr gemischtem Erfolg. Hier einige prominente Beispiele:

#### **Xenotransplantation**

Viele Menschen, die ein neues Organ benötigen, müssen sehr lange darauf warten und manche sterben, weil sich nicht rechtzeitig ein passendes Organ finden lässt. Die Forschung sucht daher nach Alternativen. Dazu gehört auch die so genannte Xenotransplantation, die Verwendung von tierischen Organen. Normalerweise werden Tierorgane vom menschlichen Körper sofort abgestossen und können daher nicht transplantiert werden. Wenn es gelingen würde, die Genetik von Tieren so zu verändern, dass die Organe vom Menschen nicht mehr als fremd erkannt würden, könnte man diese Abstossungsreaktion verhindern oder zumindest in den Griff bekommen. Im Zentrum der Forschung stehen vor allem Schweine, denn die Nieren und Herzen dieser Tiere sind von der Grösse und vom Aufbau her so beschaffen, dass sie sich gut auf Menschen übertragen liessen. Die Forschung ist heute aber so weit, dass Organe von gentechnisch veränderten Schweinen in Affen erprobt werden können. Zudem konnte das Problem der Virenübertragung gelöst werden: Bislang scheiterten solche Transplantationen auch an der Angst, dass Viren vom Schweineherzen auf den Menschen übertragen werden könnten. Ob mit Hilfe von Xenotransplantation jemals Organe für den Menschen hergestellt werden können, ist ungewiss.

## **Gene-Pharming**

Dass man Mäuse melken kann, ist für manche Forschenden kein Scherz. 1987 produzierten Mäuse zum ersten Mal den menschlichen Wachstumsfaktor t-PA und gaben diesen mit ihrer Milch in hohen Konzentrationen ab. Dies gelang, weil ein Schalter (Promotor) ins Erbgut eingebaut wurde. Dieser Schalter bewirkt, dass das Gen nur in Milchdrüsen aktiv ist, aber nicht in anderen Stellen des Körpers. Man nennt diese Art der Medikamentenproduktion Gene-Pharming. Im Sommer 2006 wurde in Europa erstmals ein Wirkstoff zugelassen, der von einer gentechnisch veränderten Ziege produziert und in der Milch ausgeschieden wird. Beim Wirkstoff handelt es sich um menschliches Antithrombin, das Patienten verabreicht wird, die unter einer erblichen Antithrombin-Schwäche (Gerinnungsschwäche) leiden.

## **6. Ethische Aspekte: Verantwortungsvoller Umgang mit transgenen Tieren**

Ist die gentechnische Veränderung von Tieren erlaubt oder ist dies ein unerlaubter Eingriff in die Natur? Dürfen Tiere gezüchtet werden, um den Menschen als Organlieferanten zu dienen? Wo liegt der Unterschied zwischen gentechnischer Veränderung und dem Züchten?

Die genetische Veränderung von Tieren sehen einige Bürgerinnen und Bürger als ungerechtfertigte Wesensmanipulation des Tieres. In der Tat geht es gemäss dem Ethiker Alberto Bondolfi bei der Genmutation aber kaum um eine «Wesensveränderung» des Tieres. Denn das Wesen eines Tieres stecke nicht in einem einzelnen Gen. Dies sei ein Fehlschluss unter dem die heutige Auseinandersetzung um die Genmutation leide.

Die Mutation habe auf das Wesen des Tieres einen geringen Einfluss. Anders sehe es jedoch beim Wohlbefinden aus. Einige Mutationen seien zwar für das Wohlbefinden des Tieres praktisch irrelevant. Andere hingegen könnten das Wohlbefinden des Tieres stark beeinträchtigen und in einigen Fällen sei eine artgerechte Existenz unmöglich.

Die Ethikkommissionen entscheiden deshalb darüber, wie der Eingriff das Wohlbefinden beeinträchtigt und wie der Versuch einzustufen ist.

Was oft vergessen wird: Auch das Züchten von Tierrassen stellt ein Eingriff in das Genom der Tiere dar, denn dabei werden die Gene neu kombiniert und es wird versucht, gewisse Merkmale herauszuzüchten. Ein verantwortungsvoller Umgang ist daher nicht nur für transgene Tiere erforderlich, sondern gilt ebenso für Tiere aus herkömmlichen Zuchtmethoden.

## **Dokumente**

### **Informationen zu transgenen Mäusen**

Das [Jackson Laboratory](#) im US-Staat Maine hat weltweit das grösste Angebot an Mausstämmen und beliefert jährlich über 20'000 Laboratorien mit über 3 Millionen Mäusen.

Der Wert eines Lebens,

NZZ vom 23.5.2017

<https://www.nzz.ch/meinung/25-jahre-krebsmaus-der-wert-eines-lebens-ld.1295768>

### **Weitere Informationen zu transgenen Tieren**

[Gentechnisch veränderte Tiere](#)

**Gesuch für Tierversuche**

1 Adresse Gesuchsteller/in (Kontaktperson, Institut, Firma)

E-mail; Tel-Nr.

2 Adresse der kantonalen Bewilligungsstelle  
Kant Veterinäramt des Kantons Bern  
Bern

3 **TITEL DES GESUCHS / PROJEKTS**  
Identifizierung und Charakterisierung von potentiellen chemotherapeutischen Substanzen in einem Tumormodell an der Maus.

31 Fachgebiet(e) bzw. Anwendungsbereich(e):  
Krebs, Therapie

32  [N] neues Gesuch  
 [F] Fortsetzungsgesuch (zu Nr. )  
 [E] Ergänzungsgesuch\* (zu Nr. ) → Änderung  methodischer Art  
 Tierzahl /Tierart  
 Gültigkeit /Verlängerungsdauer  
 anderes (**betreffende Ziffern im Gesuch nennen**)

\*Bei Ergänzungsgesuchen bitte nur Änderungen notieren oder Änderungen markieren

33 TIERART (Stamm)	Gesamtzahl pro Gesuch	Herkunft* (a-c)
Mäuse, Balb/c	11 000	b

\*Herkunft: (a): aus früherem Versuch, welche:  
 (b): anerkannte Versuchstierzucht oder -handlung (Art. 59b, TSchV);  
 (c): andere Herkunft, welche:

Namen und Adressen der Lieferanten: Charles River L'Arbresie. F

34 **Adresse Tierhaltungsort:** Pharmafind AG, Raum A.1.32  
Tiergasse 17, Bern

**Verwendung gentechnisch veränderter Tiere\*** : ja  nein

\*Datenblätter zur Erfassung und Charakterisierung gentechnisch veränderter Tiere sind beizufügen.

35 **Maximal erwarteter Schweregrad:** 3 (Details: siehe unter Ziff. 56.4)

36 **Dauer des gesamten Vorhabens:** 3 Jahre  
**Datum des vorgesehenen Beginns:** ab Bewilligung

37 **Liste der Personen, die Massnahmen und Eingriffe im Rahmen des Versuchs durchführen oder leiten:**  
 Personen, die Versuche leiten oder durchführen, müssen die Aus- und Weiterbildungsanforderungen gemäss der „Verordnung über die Aus- und Weiterbildungen des Fachpersonals für Tierversuche“ vom 12. Oktober 1998 erfüllen.  
 Der entsprechende Anhang „beteiligte Personen und Nachweis der Aus- und Weiterbildung“ ist auszufüllen und die Aus- und Weiterbildungsnachweise sind als Kopien beizulegen.

**Kurztitel:** Identifizierung und Charakterisierung von potentiellen chemotherapeutischen Substanzen in einem Tumormodell an der Maus.

38 Der/die unterzeichnete **wissenschaftliche Instituts- oder Laborleiter/in** (Art. 61a, Abs. 1, TSchV) bestätigt, dass den unter **Ziff. 37** genannten Personen die auf Tierversuche anwendbaren Vorschriften des TSchG und der TSchV bekannt sind und dass sie die Aus- und Weiterbildungsanforderungen erfüllen (Art. 59d, TSchV).

Bern, 20. 9.2006

Peter Waldmann

Dr. sc. nat.

Ort und Datum

Name und Unterschrift

39 **Versuchsleiter/in:** falls mehrere Personen diese Funktion ausüben, ist deren Verantwortungsbereich gemäss Ziff. 37 festzulegen. **Unterschrift des Hauptversuchsleiters/der Hauptversuchsleiterin:** (Art. 59d, TSchV):

Bern, 20.9.2006.

Niklaus Rindlisbach

Dr. med. vet.

Ort und Datum

Name und Unterschrift

4 **ANGABEN ZUR FRAGESTELLUNG ODER ZIELSETZUNG** (für die Statistik Art. 64b, TSchV); Ziff. 41 - 43 **ausschliesslich je einmal** ankreuzen und ggf. bei den Detailfragen eine weitere Marke sowie Ergänzungen anbringen.

41 Das Vorhaben steht in Zusammenhang mit

- biologischen (einschliesslich medizinischen) Untersuchungen im Bereich der Grundlagenforschung
- Entdeckung, Entwicklung und Qualitätskontrolle (exkl. Unbedenklichkeitsprüfung) von Produkten oder Geräten in der Human- oder Veterinärmedizin
- Krankheitsdiagnostik
- Bildung und Ausbildung
- dem Schutz von Mensch, Tier und Umwelt durch toxikologische oder sonstige Unbedenklichkeitsprüfungen

... für Stoffe, die überwiegend

- als Arzneimittel (einschliesslich medizinischer Geräte)
- in der Landwirtschaft
- in der Industrie
- in Privathaushalten
- als Kosmetik- oder Toilettenartikel
- als Lebensmittel-Zusatzstoffe verwendet werden oder zu einer solchen Verwendung bestimmt sind oder
- der Abklärung von möglichen oder tatsächlichen Gefahren von Kontaminanten in der allgemeinen Umwelt dienen, oder
- andere Verwendung. Welche:
- anderer Zusammenhang. Welcher:

42 Das Vorhaben steht in Zusammenhang mit

- Krankheiten beim Menschen
- Krebs (mit Ausnahme der Kanzerogenitätsprüfungen)
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Nerven- und Geistesstörungen
- sonstige Krankheiten beim Menschen. Welche:
- Krankheiten beim Tier. Welche:
- Kein Zusammenhang mit Krankheiten bei Mensch und Tier.

43 Das Vorhaben steht in Zusammenhang mit gesetzlich vorgesehenen Verfahren (Registrierungs- und Zulassungsvorschriften):

- nur für die Schweiz
- nur für andere Länder. Welche/s:
- Beides. Welche Länder:  
Angabe der Richtlinie/n oder Prüfvorschrift/en:
- Kein Zusammenhang mit gesetzlich vorgesehenen Verfahren.

44.1 Beschreibung des Versuchsziels (beispielsweise Zusammenfassung des NF-Gesuchs, **maximal eine Seite**):

Tiermodelle sind dann notwendig, wenn die Entstehung und der Verlauf einer Krankheit untersucht werden soll. Im Bereich der Krebsforschung sind experimentelle Tumormodelle die Methode der Wahl, um die Wirkung von

**Kurztitel:** Identifizierung und Charakterisierung von potentiellen chemotherapeutischen Substanzen in einem Tumormodell an der Maus.

potentiellen Arzneimitteln in den verschiedenen Stadien der Tumorentstehung zu prüfen. Je nach Fragestellung werden unterschiedliche Tumormodelle verwendet. Eines davon ist die Injektion von menschlichen oder tierischen Tumorzellen unter die Haut von Mäusen (lokale, subkutane, solide Tumore) oder die intravenöse Injektion der Tumorzellen (Analogie zur Metastasenbildung des Tumors). Dieses Modell soll im vorliegenden Projekt dazu verwendet werden, um die im Tumorwachstum involvierten Mechanismen abzuklären.

Insbesondere soll von potentiellen Medikamenten der Zusammenhang zwischen den Ergebnissen aus pharmakokinetischen (was macht der Organismus mit der Substanz) und pharmakodynamischen (was macht die Substanz mit dem Organismus) und der Wirkung auf den Tumor geklärt werden. Damit können Substanzen entwickelt und identifiziert werden, welche für eine klinische Anwendung in Frage kommen.

- 44.2 Grundsätzliche Erkenntnis, die angestrebt wird; Stand der Forschung; Darlegung, was noch nicht hinreichend bekannt ist : Das Ziel der geplanten Versuche ist das rasche und effektive Suchen von neuen Krebsmedikamenten, welche in Zellkulturen (Screening) bereits eine entsprechende Wirkung zeigten. Die Studien sollen zwei Sachverhalte aufzeigen: 1) Erreicht die Prüfsubstanz den Tumor im intakten Organismus und wie reagiert das Tumorgewebe auf die Substanz. 2) Abklärung des Zusammenhanges zwischen dem Verhalten der neuen Substanz im Organismus (Pharmakokinetik) mit der therapeutischen Wirkung (Dosis-Effekt Beziehung).

---

5 **ANGABEN ZUR METHODE** (Beschreibungen und Anmerkung zu den Ziff. 51 - 58)

---

- 51.1 Versuchsanordnung (Übersicht über die Methode, Ablauf des Versuchsvorhabens, ggf. Name des Tiermodells)

Induktion von primären Tumoren: Tumorfragmente oder Tumorzellen werden den Mäusen subkutan unter eine dorsale Hautfalte implantiert oder injiziert (0.8ml). Die Fragmente oder Zellen stammen aus verschiedenen Tumoren oder Zell-Linien von Nagern, Menschen und von verschiedenen Organen (Lunge, Brust, Prostata, Darm, Melanom, Leukämie etc). Für mechanistische Untersuchungen werden genetisch modifizierte Zellen verwendet, welche diejenigen Moleküle synthetisieren, gegen welches das potentielle Krebsmedikament gerichtet ist. Zur Induktion von Metastasen (sekundäre Tumore), werden Tumorzellen den Mäusen intravenös verabreicht.

Nach der Implantation oder Injektion wird innert max. 100 Tagen die Entstehung der primären Tumore bzw. der sekundären Tumore mit Hilfe von nichtinvasiven, bildgebenden Methoden verfolgt (NIRF und Xenogen-Imaging). Die Tiere werden in Gruppen von 6-8 Tieren mit der Testsubstanz behandelt. Das mögliche Tumorwachstum wird täglich beobachtet und die Grösse eines entstehenden Tumors gemessen. Die Wachstumsgeschwindigkeit kann sehr unterschiedlich sein. Die Beobachtung wird fortgeführt bis der Tumor eine Grösse erreicht, bei welcher eine Organfunktion beeinträchtigt wird oder die Mäuse in ihrem Wohlbefinden gestört werden. Am Ende des Versuchs werden die Tiere anästhesiert, um Blut zu entnehmen und anschliessend getötet um Proben des Tumorgewebes zu entnehmen. Diese Gewebe werden für die histopathologische und weitere ex vivo Analyse aufbereitet.

- 51.2 Begründung für die Wahl der Methode (bzw. des Modells) unter Darstellung der Besonderheiten/Vorteile

Das gewählte experimentelle Tumor-Modell an der Maus, ist sehr aussagekräftig und ein mit relativ geringer Anzahl Tiere durchzuführender Versuch, um das biochemische und pharmakokinetische Profil einer potentiellen chemotherapeutischen Substanz in vivo zu erfassen. Das gewählte Modell basiert auf Erkenntnissen, welche in einer umfangreichen publizierten Literatur beschrieben werden und auf Erfahrungswerten aus vorausgegangenen eigenen Versuchen. Damit können viele Befunde zuverlässig interpretiert werden. Die bildgebenden, nicht invasiven Verfahren erlauben die zeitliche und räumliche Auflösung des Tumorwachstums. Bei systemischen Tumoren wie sie z.B. im Metastasen-Versuch auftreten, können Beeinträchtigungen von Organfunktionen vorzeitig erkannt werden und so unnötiges Leiden vermieden werden.

- 51.3 Begründung für die Wahl der Tierarten (Stämme sind aufzulisten) und falls zutreffend für das Verwenden von Tieren, die nicht zu Versuchszwecken gezüchtet wurden

Mäuse des Stammes Balb/c wurden in zahlreichen früheren Studien verwendet. Dies erlaubt es, die Ergebnisse mit publizierten Daten zu vergleichen und zu werten. Dieser Mäusestamm wurde auch in den eigenen Labors in vorausgegangenen Versuchen eingesetzt. Die Spezies Maus ermöglicht es, in späteren Versuchen genetisch veränderte Mäusestämme einzusetzen, um zusätzliche Untersuchungen über die Wirkungsweise einer Prüfsubstanz durchzuführen.

- 
- 52 Spezielle Vorbereitung der Tiere auf den Versuch (Angewöhnung, Markierungsart, Konditionierung, Futter- oder Wasserentzug, Vorbehandlung etc.)

Die Mäuse werden unter standardisierten Bedingungen gemäss TschV gehalten. Die Tiere werden nach der Akklimatisierungsphase (1 Woche) mit einem subkutanen Chip (Implantation durch Injektion) lebenslang markiert.

**Kurztitel:** Identifizierung und Charakterisierung von potentiellen chemotherapeutischen Substanzen in einem Tumormodell an der Maus.

---

53.1 Anästhesie und/oder weitere Schmerzbehandlung (Mittel, Dosen, Applikationsweg und -häufigkeit, Zeitdauer etc.)

Die Messungen der Tumore mit bildgebenden Verfahren erfordern immobilisierte Tiere mit Hilfe einer Narkose.

Inhalations-Narkose : während der Messung mit NIRF, Isofluran, 3% vol in Luft, 2-4 l /Minute, Dauer ca. 10 Minuten pro Session und Tier. Dieselbe Narkose für die Implantation der Tumorfragmente zu Beginn des Versuchs und der terminalen Blutentnahme.

Schmerzlindernde Massnahmen während und nach der subkutanen Implantation von Tumorfragmenten. Analgesie: prä- und postoperativ (1 Tag, 2-mal täglich) Buprenorphin (0.1 mg/kg, s.c.). Erste Applikation 1 Stunde vor der Inzision, 2. Applikation am Abend des Operationstages, dann jeweils am darauffolgenden Morgen und am Abend.

53.2 Begründung für die Wahl der Anästhesie oder Analgesie sowie ggf. Begründung für den Verzicht auf diese oder andere belastungsmindernde Massnahmen (z.B. Schmerzmitteleinsatz)

Anästhesie: Isoflurane ist ein etabliertes Inhalationsnarkotikum und wird bei chirurgischen Eingriffen bei Nagern oft verwendet. Es verursacht eine geringe Myocarddepression und eine geringe Bronchodilatation, hingegen eine gute Muskelrelaxation. Von besonderem Vorteil für die Messungen ist die geringe Metabolisierung von Isofluran welche mit einer rasche Aufwach- und kurzen Erholungszeit einhergeht (geeignet für Mehrfach-Anästhesie). Für die NIRF Messung ist eine Inhalationsnarkose im Tomograph möglich. Isofluran ist ein Inhalationsanästhetikum mit eher geringen Nebenwirkungen (z.B. geringe Myocarddepression und Bronchodilatation) und guter Muskelrelaxation. Isofluran wird nur geringfügig metabolisiert, entsprechend geringe Auswirkungen auf Fremdstoffmetabolismus, kurze Induktions- und Aufwachzeit, die analgetische Wirkung ist eher gering.

Analgesie: Buprenorphin (Temgesic) ist ein zentral und selektiv wirkendes synthetisches Opioid. Es verursacht eine relative geringe Atemdepression und Bradykardie und ist für die peri-und postoperative, akute und chronische Schmerzbehandlung beim Nager geeignet. Bei subkutaner Applikation, als partieller Antagonist am  $\mu$ -Rezeptor, erfolgt der Wirkungseintritt nach ca. 30 Minuten und hält für 8-12 Stunden an. Der subkutane Eingriff wird als eher wenig belastend eingestuft und kann mit einer 48 Stunden dauernden Schmerzbekämpfung minimalisiert werden.

---

54.1 Art der Eingriffe/Manipulationen und Erheben von Parametern am Tier (Ablaufschema für das einzelne Tier/für die Tiergruppe angeben): operative Eingriffe (Ablauf), Substanzapplikation (Art und Ort, Menge und Häufigkeit), Infizierung, physikalische Einwirkungen (Bestrahlungen etc.), Verlaufskontrollen, Probenerhebung, Reaktionstests etc.

Subkutane Implantation von Tumor Fragmenten: Unter Anästhesie, in einer Sterilbank und aseptischen Bedingungen. Dorsal wird die Haut rasiert, desinfiziert und ein ca. 10 mm langer Hautschnitt angebracht. Das Tumorfragment wird mit einer Trokar-Nadel unter die Haut geschoben. Der Hautschnitt wird mit Clips verschlossen, welche nach 10 Tagen entfernt werden.

Zellen werden als Zellsuspension in Hank`s Balanced Salt Solution Buffer (HBSS), s.c., i.m. i.p. oder i.v. über eine ventro-laterale Schwanzvene den Mäusen verabreicht (0.2 ml pro 100g KG = Körpergewicht).

Nach der Implantation oder Injektion der Tumorzellen werden die Tiere täglich beobachtet und inspiziert. Sobald ein subkutanes Tumorwachstum durch Palpation erkennbar wird, wird die Grösse des wachsenden Tumors täglich gemessen und die Tiere wöchentlich 1 bis 2-mal, je nach Wachstumsgeschwindigkeit mit bildgebenden Verfahren untersucht. Bei den systemisch applizierten Zellen beginnt die Messung bereits nach 20 Tagen, weil systemisch wachsende Tumore durch visuelle Beobachtung zu spät erkannt werden.

Als nichtinvasive, bildgebenden Methoden wird MIR verwendet. Eine Session dauert pro Tier ungefähr 10 Minuten. Je nach Fragestellung werden Markersubstanzen vor der Messung intravenös verabreicht.

Je nach Fragestellung werden die Tiere ab dem 4. Tag oder spätestens 40 Tage nach der Operation mit der Testsubstanz behandelt mit einer anschliessenden Beobachtungszeit.

Die therapeutisch wirksame Dosisbereich wird auf Grund der Ergebnisse aus Pharmakokinetik Untersuchungen abgeschätzt. Die Substanzapplikation erfolgt 1 bis 2-mal täglich. Die Behandlungsdauer mit der Prüfsubstanz dauert max. 50 Tage. Die nachfolgende Beobachtung über die Wirkung der Substanz dauert max. 30 Tage. Die Wachstumsgeschwindigkeit kann sehr unterschiedlich sein. Der Versuch dauert max. 120 Tage oder bis angenommen werden muss, dass ein Tumor die Organfunktion eines Tiere beeinträchtigt oder durch Verhaltensänderungen Anzeichen für ein gestörtes Wohlbefinden der Tiere auftreten. Am Ende des Versuchs werden die Tiere anästhesiert, um Blut zu entnehmen (Sublinguale Blutentnahme) und

**Kurztitel:** Identifizierung und Charakterisierung von potentiellen chemotherapeutischen Substanzen in einem Tumormodell an der Maus.

anschliessend ohne Aufwachen getötet (CO<sub>2</sub> Asphyxie) um das Tumorgewebe zu isolieren. Diese Gewebe werden für histopathologische und weitere ex vivo Analyse aufbereitet.

54.2 Dauer des Versuchs/der Versuchsserie: gesamte Versuchsdauer für jede einzelne Gruppe oder jedes Tier, inkl. Zeitdauer, während der das Tier Substanzen oder anderen Noxen ausgesetzt ist

Für alle Tiere, welche einen Tumor tragen, dauert der Versuch bis max. 120 Tagen oder kürzer, gemäss Abbruchkriterien. Die Dauer der Behandlung mit der Prüfsubstanz dauert max. 50 Tage. Die nachfolgende Beobachtung über die Wirkung der Substanz dauert max. 30 Tage.

54.3 Tiere pro Versuch/Versuchsserie: Anzahl Gruppen (alle Untersuchungsvariablen, z.B. Dosen, Zeitdauer, Kontrollen) und Anzahl Tiere pro Gruppe

Pro Experiment werden 3 - 8 Gruppen mit je 6 - 8 Tieren gebildet. Darin enthalten ist eine Kontrollgruppe ohne Behandlung und eine Kontrollgruppe nur mit dem Lösungsmittel der Prüfsubstanz. 1-4 Dosisgruppen, 1-3 verschiedene Prüfsubstanzen pro Versuchsserie oder verschiedene Verabreichungsformen. Pro Gruppe (max. 8 Tiere) eine Prüfsubstanz (1 Dosierung) und eine Applikationsroute (p.o., s.c., i.p., i.v.).

54.4 Begründung für die vorgesehenen Tierzahlen (obligatorische Angabe der eingesetzten Stämme)

6 - 8 Tiere ist eine minimale Zahl damit statistisch signifikante Ergebnisse erzielt werden können. Dies basiert auf Analysen durch externe Statistiker. Die Zahlen wurden errechnet basierend auf den Erfahrungen in vorausgegangenen Experimenten.

---

55 Art der Auswertung einschliesslich biometrische Planung

Die Tumorgösse wird mit Hilfe der bildgebenden Verfahren (Flächenauswertung) bestimmt und lokalisiert. Das Verhalten der Tiere wird täglich beobachtet, das Gewicht wird jeden zweiten Tag gemessen und sobald ein Wachstum des Tumors sichtbar wird täglich.

---

56.1 Erwartete Auswirkungen auf das Befinden der Tiere (Aktivität, Futter- und Wasseraufnahme, Schmerzreaktionen, Dauer und Verlauf der Beeinträchtigung, weitere Verhaltensparameter, Wachstum, erwartete Todesfälle.)

Das subkutane Wachstum von Tumoren ist für die Tiere bis zur vorgesehenen maximalen Grösse wenig belastend. Die systemisch wachsenden Tumore können je nach Lage und Organ wenig bis starke Schmerzen erzeugen. Hier helfen die bildgebenden Systeme diese Schmerzen nicht auf einen schwer belastenden Grad ansteigen zu lassen. Die folgenden Auswirkung können auftreten und das Befinden der Tiere beeinträchtigen: Gewichtsverlust, Lethargie, reduzierte Wasser und Futteraufnahme. Akut toxische Veränderungen werden nicht erwartet. Bei der höchsten Dosierung können chronische, toxische Effekte auftreten (in der Regel Beeinträchtigung der Gewichtsentwicklung). Indikatoren für Schmerzen: Ausstrecken der Hinterbeine, abdominale Kontraktionen, reduziertes Klettern und Exploration etc.

56.2 Überwachung des Befindens: Häufigkeit, Beurteilungskriterien, Dokumentation (z.B. score sheet) entsprechend der Versuchsphase

Die Tiere werden täglich kontrolliert nicht nur in Bezug auf das Tumorwachstum sondern auch auf Veränderungen, welche auf eine Infektion, Distress, Katexie oder andere Krankheiten hinweisen.

Protokolle werden geführt gemäss internationalen Richtlinien, SOPs und einem Laborjournal (von jedem einzelnen Tier sind Tumorentwicklung, Behandlungsdauer, Belastung und Ergebnisse dokumentiert).

56.3 Kriterien für belastungsmindernde Massnahmen und (vorzeitigen) Versuchsabbruch (Abbruchkriterien) und für Verzicht auf Wiederverwertung,

Es sind keine belastungsmindernde Massnahmen während dem Tumorwachstum möglich, ohne den Versuchsausgang direkt zu beeinflussen (bekannte Interaktionen möglich zwischen Schmerzmittel Tumorwachstum und Testsubstanz). Ein Versuchsabbruch erfolgt hingegen beim Auftreten der folgenden Symptome:

- Tumor grösser als 1500 mm<sup>3</sup>

- Verlust des Körpergewichtes um mehr als 20%

- klinische Symptome welche auf Schmerzen oder toxische Wirkungen der Substanz hinweisen wie z.B. Veränderungen an Haut und Fell, Augen, Schleimhäuten, Atembeschwerden, Kreislauf, autonomes und zentrales Nervensystem, Verhalten, Tremor, Speichelfluss, Durchfall, Lethargie, kontinuierliches Ausstrecken der Hinterbeine mit abdominalen Kontraktionen.

56.4 Geschätzte Anzahl Tiere pro Schweregrad

**Kurztitel:** Identifizierung und Charakterisierung von potentiellen chemotherapeutischen Substanzen in einem Tumormodell an der Maus.

SG 3 = 500; SG 2 = 10000, SG 0 = 500

---

57.1 Haltung und Pflege der Tiere vor, während, zwischen und nach Einzelversuchen (Platzangebot, Strukturierung, Auslauf, Einzel- oder Gruppenhaltung, Fütterung und Beschäftigung, Routinekontrollen durch Tierpfleger/innen; bei wiederholter Verwendung auch Abstand zwischen den Versuchen)

Die Haltung und Pflege erfolgt unter standardisierten Bedingungen gemäss TSchV.

57.2 Begründung für allfällige Abweichungen von den Haltungsbedingungen gemäss Tierschutzverordnung (inkl. Futterentzug, Immobilisation)

keine Abweichungen

---

58 **Tötungsmethode**, Verwendung der Tiere nach Abschluss des (Einzel-) Versuchs (wiederholter Einsatz im gleichen bzw. in anderem Versuch)

Die Tiere werden mit einer Überdosis von CO<sub>2</sub> getötet gemäss TSchV 3.01. Post mortem wird das Tumor Gewebe isoliert und tiefgefroren oder fixiert für weitere biochemische, molekularbiologische und histopathologische Untersuchungen.

---

6 **ANGABEN ZUR BEGRÜNDUNG DES TIERVERSUCHS**

61 Welche anderen Versuchsmethoden sind (z.B. aus der Literatur) bekannt, die es ermöglichen, entsprechende Information zu erhalten (In-vitro oder In-vivo Methoden angeben)

Zur Bestimmung der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von potentiellen Arzneimitteln muss ein intakter Organismus verwendet werden. Dies gilt auch für die auf diesen Untersuchungen basierenden Versuche für die therapeutische Wirkung. Es geht um die integrierte Antwort des Tieres mit intakten physiologischen Funktionen wie Kreislauf, Atmung und ADME (Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung). Andere in vivo Tumormodelle könnten eingesetzt werden, bringen aber keine Vorteile. Mit in vitro Untersuchungen kann die Fragestellung im Experiment nicht beantwortet werden.

---

62 Angabe, ob das Projekt begutachtet wurde/wird, und wenn ja, von welcher Institution/Organisation

Versuchsdesign wurde innerhalb der Arbeitsgruppe besprochen und evaluiert.

---

63 Beurteilung der Bedeutung des erwarteten Erkenntnisgewinns oder Ergebnisses im Vergleich zu den den Tieren entstehenden Schmerzen, Leiden, Schäden oder Ängsten

Zahlreiche Tumorerkrankungen sind noch nicht endgültig heilbar. Das Interesse des Menschen auf Leben ist somit eindeutig. Neue Medikamente in diesem Anwendungsbereich sind lebensrettend. Die Ergebnisse der Versuche dienen der Substanzcharakterisierung. Die Ergebnisse sind entscheidungsrelevant für die Auswahl derjenigen Substanzen, welche weiter entwickelt werden sollen und zur klinischen Prüfung gelangen. Dem stehen die Interessen der Versuchstiere auf Unversehrtheit entgegen. Nach unseren Beobachtungen erleiden die Tieren in der Anfangsphase des Versuchs und bei wirksamen Prüfsubstanzen geringe Schmerzen. Hochgradige Schmerzen werden nach allen zur Verfügung stehenden Erkenntnissen vermieden, lassen sich aber nicht vollständig ausschliessen. Die geplanten Untersuchungen sind im Hinblick auf die zu erwartenden Kenntnissgewinne über mögliche neue Krebsmedikamente vertretbar. Im Vergleich zum Erkenntnisgewinn ist die Verwendung der Tiere in diesem Experiment gerechtfertigt.

## Arbeitsauftrag zum Thema: Transgene Tiere

1. Bitte lesen Sie die angehängten Texte (Texte sind auch in Moodle hinterlegt)
2. Überlegen Sie sich Antworten zu folgenden Fragen zum Text.
  - Was zeichnet ein Tier aus, damit es zum Modellorganismus erkoren wird?
  - Warum werden transgene Tiere gezüchtet?
  - Was ist eine Knock-out-Maus? Was ist eine Knock-in-Maus? Was bedeutet transgen?
  - Wo liegt der Unterschied zwischen gentechnischer Veränderung und dem Züchten?
3. Überlegen Sie sich Antworten zu folgenden Fragen zum Antragsformular für Tierversuche.
  - Was ist das Ziel des Versuchs?
  - Wie viele Tiere werden für den Versuch verwendet?
  - Was ist der mögliche Nutzen dieses Versuchs?
  - Wie gross ist die Belastung für die Tiere?
  - Bei welchen Symptomen wird der Versuch abgebrochen?
  - Wie werden die Tiere getötet?
  - Ist der Versuch gerechtfertigt?
  - Ist der Nutzen bei diesem Experiment grösser als der Schaden für die Tiere?
  - Versuch zulassen oder nicht?