

# Versuchstier des Jahres 2023: Die Maus in der Autismusforschung



Foto: Adobe Stock/BillionPhotos.com

Seit 2003 ernennt der Bundesverband Menschen für Tierrechte das „Versuchstier des Jahres“. Damit könnten wir das 20-jährige Bestehen unseres Projektes feiern, wenn das Thema nicht so traurig wäre. Mit unserem „Versuchstier“ sollen Tierversuche an einer bestimmten Tierart öffentlich gemacht werden. Wir zeigen auf, welche Leiden den Tieren im Labor zugefügt werden, und erörtern, welche tierleidfreien Möglichkeiten bereits existieren. Das Jahr 2023 ist der Maus in der Autismusforschung gewidmet. Das ist nur eines von zahlreichen Forschungsgebieten, denn fast drei Viertel aller Tierversuche werden mit Mäusen durchgeführt. Damit ist diese Tierart seit vielen Jahren Spitzenreiter.

# Inhalt

## Versuchstier des Jahres 2023: Die Maus in der Autismusforschung

Grußwort: Wir brauchen einen Paradigmenwechsel, nicht die Modifizierung obsoleter Systeme! .....	3
Versuchstier des Jahres 2023: Die Maus in der Autismusforschung .....	4
Stimmungsstörung Autismus: kein einheitliches Krankheitsbild .....	4
Die Maus in der Natur und im Labor .....	6
Zahlen .....	7
Mäuse in der Autismusforschung .....	8
Typische gentechnisch veränderte Mäuse in der Autismusforschung .....	9
Kritik .....	11
Alternativen .....	12
Bewertung/Ausblick .....	13
Maßnahmenpaket umsetzen .....	13
Literatur .....	14



Foto: Pixabay/Jonathan Rieder

## Grußwort:

# Wir brauchen einen Paradigmenwechsel, nicht die Modifizierung obsoleter Systeme!

*Die diesjährige Schirmherrin des Versuchstiers des Jahres ist Petra Martin, die Gründerin und Vorständin der „Stiftung Zukunft jetzt!“. Unter dem Motto „Zukunft ist kein Schicksalsschlag, sondern die Folge der Entscheidungen, die wir heute treffen“, setzt sich die Treuhandstiftung für eine nachhaltige, soziale und ökologische Transformation von Gesellschaft und Wirtschaft ein. Dieser grundlegende Paradigmenwechsel umfasst auch unseren Umgang mit den Tieren, auch denen, die versteckt hinter den Mauern von Versuchslaboren leiden.*

Ich setze mich privat wie auch in meiner Stiftung mit aller Vehemenz dafür ein, dass wir unseren Mitgeschöpfen in allen Bereichen mehr Mitgefühl entgegenbringen. Ganz besonders den Tieren, deren Leid tagtäglich versteckt in der Anonymität von Versuchslaboren stattfindet.

Daher gilt mein Engagement auch den tierversuchsfreien und humanen Forschungsmethoden.

Dabei reicht es mir nicht, „falsche“ und obsolete Systeme zu modifizieren. Was wir brauchen, ist ein Paradigmenwechsel weg vom vermeintlichen Goldstandard Tierversuch hin zu einer modernen, am Menschen orientierten Forschung.

Die Autismus-Forschung an gentechnisch veränderten Mäusen ist ein gutes Beispiel dafür. Denn eine komplexe Störung wie der Autismus lässt sich nicht an künstlich krank gemachten Tieren erforschen.

Es existieren mittlerweile unzählige tierleidfreie Möglichkeiten. Menschliche Zellkulturen, Multiorgan-Chips oder Computersimulationen sind nicht nur ethisch sauber, sie haben auch den entscheidenden Vorteil, dass sie für den Menschen relevante Ergebnisse liefern.

Die Gelder, die noch immer in solche absurden Forschungsvorhaben fließen, müssten stattdessen in die vielversprechenden und zukunftsfähigen humanspezifischen Methoden investiert werden mit dem Ziel, den Tierversuch komplett durch zuverlässige neue Verfahren abzulösen. Das sind die positiven Zukunftsvisionen, die wir brauchen.

*Petra Martin*

[www.stiftung-zukunftjetzt.de](http://www.stiftung-zukunftjetzt.de)

Petra Martin, Gründerin & Vorständin  
der „Stiftung Zukunft jetzt!“,  
mit Familienhund Feebee.

Foto: Privat





Vermutete heimische Waldmaus (*Apodemus sylvaticus*), die in der Natur viele Lebensräume, vor allem mit offener Kraut- und Strauchschicht besiedelt.

Foto: iStock/CreativeNature\_nl

## Versuchstier des Jahres 2023: Die Maus in der Autismusforschung

Seit 2003 ernennt der Bundesverband Menschen für Tierrechte das „Versuchstier des Jahres“. Diese jährliche Ernennung holt eine Tierart aus der Anonymität des Labors, macht die Versuche an diesen Tieren öffentlich, deckt Störfaktoren bei der Entwicklung tierversuchsfreier Verfahren auf und fordert deren Beseitigung ein. Durch die Diskussion soll das Versuchstier des Jahres dabei helfen, die Abschaffung der Tierversuche so schnell wie möglich zu erreichen.

### Stimmungsstörung Autismus: kein einheitliches Krankheitsbild

Innerhalb der Forschungsgemeinde ist umstritten, was Autismus genau ist. Z. B. werden unter dem Begriff „Autismus“ eine autistische Störung, ein Asperger-Syndrom, ein atypischer Autismus und „andere Phänomene“ zusammengefasst. Da sich die Formen überschneiden und unterschiedliche Ausprägungsgrade auftreten können, wird der Oberbegriff „Autismus-Spektrum-Störungen“ verwendet.<sup>(1)</sup> Autismus wird von vielen Wissenschaftler:innen aufgrund der beobachteten subtilen, früh einsetzenden Unterschiede und Anomalien in der Gehirnentwicklung als eine neurologische Entwicklungsstörung angesehen.<sup>(2)</sup> Unterschiedliche Hirnbe-  
reiche sind bei Autist:innen anders miteinander verknüpft als bei Nicht-Autist:innen.<sup>(4)</sup> Je nach Ausprägung und Intensität reicht das Spektrum der Symptome von Schwierigkeiten in der sozialen Interaktion über eine Überempfindsamkeit für Sinnesreize und motorische Probleme bis hin zu Beeinträchtigungen des Sprachvermögens und geistiger Behinderung.<sup>(4)</sup> Verstanden wird, dass es sich um eine tiefgreifende Entwicklungsauffälligkeit handelt, der komplexe Störungen des zentralen Nervensystems zugrunde liegen – insbesondere im Bereich der Wahrnehmungsverarbeitung. Sie beginnen bereits im Kindesalter.<sup>(5)</sup> Neben der Beeinträchtigung der sozialen Interaktion können Besonderheiten in der Kommunikation sowie stereotype und repetitive Verhaltensweisen oder besondere Interessen vorliegen.<sup>(6)</sup>



Illustration: iStock/lemono

Die Prävalenz für Störungen aus dem Autismus-Spektrum wird weltweit auf 0,6 % – 1 % geschätzt. Bei Jungen tritt eine derartige Störung viermal häufiger als bei Mädchen auf.<sup>(7)</sup>

Seit einiger Zeit streiten jedoch Autismus-ForscherInnen untereinander über die Terminologie in wissenschaftlichen Veröffentlichungen, auf Konferenzen und in den sozialen Medien. Unklar scheint zu sein, ob es sich bei Autismus je nach Ausprägung um eine „Störung“, eine „Behinderung“ oder lediglich um einen „Unterschied“ handelt.<sup>(8)</sup> Menschen mit leichten Ausprägungen wie beim Asperger-Syndrom betrachten sich nicht als krank, sondern einfach als „nicht-neurotypisch“ und wünschen demnach auch keine Behandlung.<sup>(4)</sup> Andere Menschen dagegen können unter Leidensdruck stehen.

Da andere neuropsychiatrische Erkrankungen wie ADHS, Angst und Zwangsstörungen gleichzeitig auftreten können, ist es schwierig, die Kernphänomene zu identifizieren, die Autismus charakterisieren. Überwiegend soll die Störung genetisch bedingt sein, wobei in geringem Maße auch Umweltbedingungen eine Rolle spielen sollen.<sup>(2, 3)</sup>

In mehr als 90 % der Fälle soll die Störung vererbt sein.<sup>(9)</sup> In genetischen Studien zu Autismus-Spektrum-Störungen wurden bereits mehr als 100 Gene mit hohem Risiko identifiziert und es wird geschätzt, dass in Zukunft mehrere hundert weitere Gene dieser Art folgen werden. Wissenschaftler:innen schätzen, dass in Zukunft mehr als 1.000 Gene identifiziert werden, die eine geringere Anfälligkeit für Autismus vermitteln.<sup>(10)</sup> Genetisch auffällig ist eine strukturelle Kopienzahl-Variation im Genom, die zu einer Prädisposition für Autismus führen soll.<sup>(2)</sup> Diese Beobachtung haben sich ForscherInnen zunutze gemacht, um zahlreiche Autismus-Tier„modelle“ zu züchten. In einigen Fällen liegen Mutationen in Genen für Zelladhäsionsmoleküle wie Neuroligin und Neurexin vor. Es wird angenommen, dass die beiden Proteine unter Umständen eine Rolle bei der Synapsenbildung und bei einem rückläufigen Informationstransport im Rahmen von Lernprozessen spielen können.<sup>(11)</sup> Es gibt jedoch nicht ein „Autismus-Gen“; stattdessen ist eine Vielzahl unterschiedlicher Genombereiche beteiligt. Studien legen zudem nahe, dass insbesondere epigenetische Veränderungen das Risiko für Erkrankungen beeinflussen. Eine vorgeburtliche Belastung der Mutter während der Schwangerschaft mit Pestiziden, polychlorierten Biphenyl (PCB)-Schadstoffen, Schwermetallen, Feinstaub sowie eine Erkrankung, Infektion und die Einnahme bestimmter Medikamente durch die Mutter während der Schwangerschaft werden diskutiert.<sup>(3, 4)</sup>

## Die Maus in der Natur und im Labor

Die in der Wissenschaft eingesetzten Labormäuse sollen allesamt von der Hausmaus (*Mus musculus*) abstammen. Da auf genetische Einheitlichkeit gezüchtet wird, ist das Genom der Maus im Labor weniger variantenreich als das der Maus in der Natur; im Gegensatz zum Wildtyp soll von den meisten Genen nur eine Variante vorkommen. Die Stämme unterscheiden sich vom Wildtyp zudem in ihrer Fellfarbe, schwankender Größe sowie Gewicht.<sup>(12)</sup>



Mäuse schlafen im Nest.  
Foto: iStock/Adrian Eugen Ciobaniuc

Wissenschaftler:innen und Wissenschaftler forschen mit der Maus, weil sie klein ist, leicht zu halten und weil sie eine schnelle Reproduktion mit hoher Nachkommenzahl aufweist. Aufgrund der kurzen Lebenszeit von zwei bis drei Jahren lässt sich der komplette Lebenszyklus viel schneller untersuchen als beispielsweise beim Menschen, argumentiert die Max-Planck-Gesellschaft.<sup>(13)</sup>

In der Natur leben Mäuse in festen Sozialverbänden, sie brauchen die ständige Interaktion mit ihren Artgenossen. Die Kommunikation spielt sich über Duftstoffe und Laute – vor allem im Ultraschallbereich – ab.<sup>(14)</sup> Untersuchungen ergaben, dass männliche Mäuse bei der Begegnung mit Weibchen im Ultraschallbereich zwischen 30 und 110 Kilohertz regelrechte Gesänge mit verschiedenen Silben und sich wiederholenden Sequenzen darbieten.<sup>(15)</sup> Im Vergleich dazu liegt die obere Hörschwelle des Menschen etwa bei 20 Kilohertz.



Labormäuse werden in Käfigen aufgezogen.  
Foto: iStock/unoL

Im Labor dagegen sieht das Leben einer Maus ganz anders aus. Mäuse werden schnell vermehrt und in großer Zahl auf kleinem Raum halten. Nach Anhang III, Teil B der Europäischen Tierversuchsrichtlinie EU/63/2010 steht Mäusen in der Vorratshaltung und während der Versuche im Labor lediglich eine Fläche von nur 60 bis 100 Quadratzentimetern pro Tier bei 12 Zentimeter Höhe zur Verfügung.

Ein Zuchtpaar bekommt nach Verordnung eine Fläche von 330 Quadratzentimetern bei 12 Zentimeter Höhe zugestanden.<sup>(16)</sup> Die Haltung ist nicht annähernd tiergerecht, da die Mäuse ihre Bedürfnisse z. B. nach ausreichender Bewegung, Klettern und Nagen nicht erfüllen können.

Nachdem sich Wissenschaftler:innen in den letzten Jahren immer mehr mit der Verbesserung der Haltungsmethoden auseinandergesetzt haben, sind mittlerweile in den kleinen Plastikkäfigen zumindest Einstreu und manchmal sind Häuschen und Beschäftigungsmaterial für die Tiere vorhanden. Hinzu kommt, dass es scheinbar ForscherInnen gibt, die junge, männliche Mäuse aus nicht näher erläuterten Gründen in Gruppen halten, was sie belasten dürfte. Denn dominante Männchen zeigen auch bei Abwesenheit von Weibchen stark territoriales Verhalten. Das kann Anlass für schwere Kämpfe sein.<sup>(17)</sup>

## Zahlen

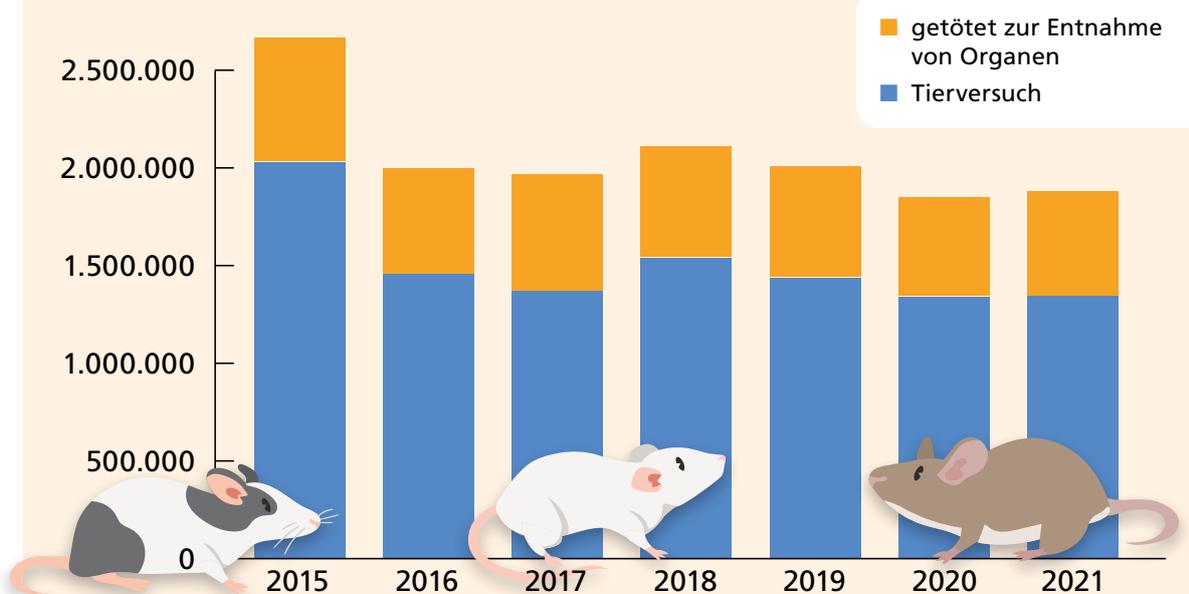
Die Maus ist seit Jahrzehnten das Versuchstier Nr. 1 in Deutschland. Im Jahr 2021 wurden 1.342.779 Mäuse im Tierversuch eingesetzt, das waren 72,21 % aller Versuchstiere. In den letzten Jahren stagnierten die Zahlen der im Tierversuch verwendeten Mäuse. Die Zahl der getöteten Tiere zur Entnahme von Geweben und Organen für die Forschung nahm sogar zu: auf 534.630.

Zusätzlich wurden 2.188.350 Mäuse zu wissenschaftlichen Zwecken gezüchtet, dann aber getötet. Weder wurden sie im Tierversuch verwendet noch ihre Organe/Gewebe zu Forschungszwecken genutzt. Insgesamt litten daher allein in 2021 4.065.759 Mäuse. Die Zahl ist so hoch, dass sie schwer zu fassen ist.

Von den mehr als 1.3 Millionen Mäusen in 2021 waren rund 60 % gentechnisch verändert, 13,7 % davon mit einem pathologischen Phänotyp<sup>(18)</sup>, d. h. die genetische Manipulation war mit Leiden für die Tiere verbunden. 4,7 % aller Versuche mit Mäusen wurden als schwer belastend eingestuft.

In der Grundlagenforschung wurden 63,3 % der Versuchsmäuse eingesetzt, 15,6 % in der angewandten bzw. translationalen Forschung. Letztere hat zum Ziel, Verfahren oder Therapien möglichst schnell in die Anwendung zu bringen. Rund 8,3 % der Mäuse litten in gesetzlich vorgeschriebenen Tests. Die restlichen Mäuse kamen in der Aus-, Fort- und Weiterbildung oder zur Aufrechterhaltung von Zuchtlinien zum Einsatz.

### Tierversuche und Tötungen zur Entnahme von Organen oder Geweben seit 2015.



Die reinen Tötungen ohne Verwendung mussten in 2021 das erste Mal veröffentlicht werden, so dass sie in dieser Grafik noch nicht aufgeführt worden sind.

Illustrationen: Freepik



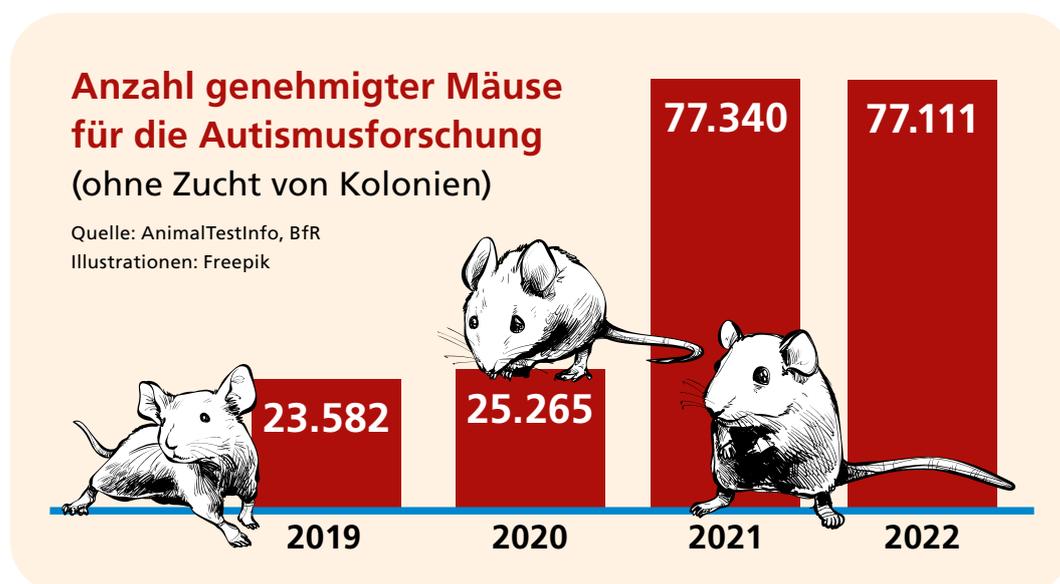
Für den Tierversuch werden die Mäuse standardisiert in kleinen Makrolonkäfigen gehalten. Quelle: iStock/ fotografixx

## Mäuse in der Autismusforschung

Die amtlichen Versuchstierzahlen lassen keine direkten Rückschlüsse auf die Zahl verbrauchter Mäuse in der Autismusforschung zu. Die Tierzahlen sind in der Kategorie „Erforschung des menschlichen Nervensystems“ und „mentale Erkrankungen“ verborgen, wozu auch Autismusstörungen zählen dürften. Aus diesem Grunde basieren unsere Abschätzungen der Tierzahlen, die für die Autismusforschung verwendet wurden, auf den nicht-technischen Projektzusammenfassungen (NTPs). Die NTPs dokumentieren die genehmigten Tierversuche in Deutschland (nicht den tatsächlichen Verbrauch) und müssen in einer Datenbank des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) innerhalb von 12 Monaten veröffentlicht werden.<sup>(19)</sup> Die genehmigten Tierzahlen gelten in der Regel für 3 bis 5 Jahre. Die Beschreibungen sind dort nicht immer eindeutig und häufig lückenhaft.

Die Maus ist seit einiger Zeit *das* Tier in der Autismusforschung: Während die Zahl der genehmigten Mäuse 2019 noch bei 23.582 und 2020 bei 25.265 lag, stieg sie in 2021 und 2022 bereits auf über 77.000 Tiere an.<sup>(19)</sup>

Es wurden inzwischen mehrere genetische Ursachen für die neurologische Störung Autismus identifiziert, was die ForscherInnen genutzt haben, um verschiedene Mausmodelle durch gentechnische Manipulation zu züchten.



# Typische gentechnisch veränderte Mäuse in der Autismusforschung

Mutationen, die syndromale Formen der Autismusstörung verursachen, wurden bereits vor über 20 Jahren identifiziert. Als syndromaler Autismus wird das gemeinsame Auftreten von Autismus in Kombination mit einem bekannten Syndrom wie z. B. dem Fragilen X Syndrom bezeichnet. Hier ist eine genetische Ursache der mögliche Grund für das Auftreten von Autismus. Auf deren Basis wurden gentechnisch veränderte Mäuse produziert, die „ähnliche“ Verhaltensweisen, kognitive und physiologische Veränderungen aufweisen, wie sie bei PatientInnen beobachtet werden.<sup>(20)</sup>

## Beispiele:

- **Fmr1+/- und -/- Mäuse:** Mausmodell des fragilen X-Syndroms, das nur einige Verhaltensübereinstimmungen mit Autismus hat.<sup>(21)</sup> Über verschiedene Signalwege führt ein Fmr1-Knockout bei Mäusen zu Lern- und Gedächtnisbeeinträchtigungen.<sup>(20)</sup>
- **Slc6a4 (+/- und -/-) Mäuse:** Mausmodell mit manipuliertem Serotonin-Transporter.<sup>(22)</sup>
- **Igf-1-Mäuse:** Der Insulin-like Growth Faktor (IGF-1) kann mTORC1-Signalweg regulierende extrazelluläre Faktoren beeinflussen. Eine Dysregulation des mTOR-Signalweges gilt als die Hauptursache für verschiedene neurologische Störungen, zu denen auch das Autismus-Spektrum gezählt wird.<sup>(23)</sup>
- **(En2 -/-) Mäuse:** das Protein En2 (Engrailed-2) kontrolliert die Musterbildung während der Entwicklung des Nervensystems. Es ist essentiell bei der Zellreifung der Purkinje-Fasern des Gehirns.<sup>(24)</sup>
- **Dhcr7 (+/-) Mäuse:** Die Störung des Enzyms 7-Dehydrocholesterol-Reduktase (DHCR7) führt beim Menschen zu einem verzögerten Wachstum und intellektuellem Defizit. Die PatientInnen zeigen Hyperaktivität, Autoaggression und Schlafstörungen.<sup>(25)</sup>



Da die meisten Autismus-Tier„modelle“ nur Autismus-ähnliche Verhaltensweisen zeigen, setzen Wissenschaftler:innen auf humanisierte Mäuse, bei denen eine menschliche Mutante oder eine strukturelle Kopienzahl-Variation im Genom angezüchtet worden ist.<sup>(2)</sup>

Um Gene stillzulegen, werden häufig Mäuseembryonen aus dem Uterus des trächtigen Mäuseweibchens lebend entnommen und genetisch manipuliert. Dann werden die Embryonen wieder in die Körperhöhle zurückgeschoben. In bestimmten Entwicklungsabständen wird eine Reihe von Muttertieren durch Genickbruch getötet und die Föten entnommen, um ihr Gehirn zu untersuchen. Ein Teil der Nachkommen darf ganz ausgetragen werden und kommt in den Versuch. Die gentechnisch manipulierten Mäuse werden nach Geschlecht getrennt, in Makrolonkäfigen untergebracht und Verhaltenstests unterzogen.<sup>(26)</sup> Da männliche Mäuse Ultraschall-Vokalisationen als Reaktion unter anderem auf den Duft eines brünstigen Weibchens abgeben und Mäusewelpen bei der physischen Trennung von der Mutter in der Art kommunizieren, wird von ForscherInnen ein Defizit an derartigen Vokalisationen als Autismus-Phänotyp interpretiert und mit Kommunikationsdefiziten bei Autismus-Patienten gleichgesetzt.<sup>(20)</sup>

Zu den Tests zählen z.B. das Elevated Plus Labyrinth (EPL). Das Modell basiert auf der Abneigung der Versuchstiere gegen offene Räume und ihrer Tendenz, sich dahin zu bewegen, wo sie sich sicherer wähnen. Im EPL äußert sich diese Angst dadurch, dass das Tier mehr Zeit in den geschlossenen Armen verbringt. Andere Tests sind die Aktivität in einem offenen Feld, das Rotarod, der Drei-Kammer-Test, ein Test zur sozialen Annäherung oder ein Test des Geruchssinns bei vergrabenenem Futter.<sup>(2, 26)</sup> Der Drei-Kammer-Test bewertet das Vorhandensein einer natürlichen Präferenz für soziale Kontakte gegenüber der Erkundung eines neuen Objekts.<sup>(20)</sup>



Foto: Wikipedia. CC BY-SA 3.0

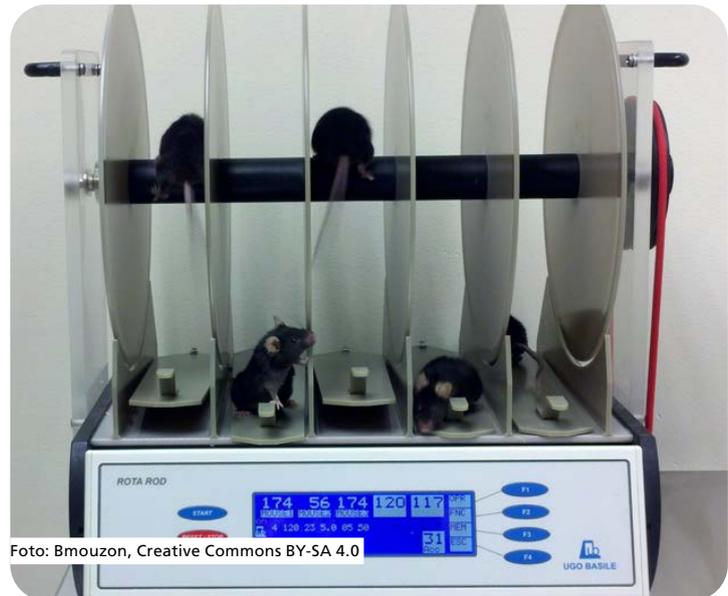


Foto: Bmouzon, Creative Commons BY-SA 4.0

Links: Elevated Plus Labyrinth. Der Elevated-Plus-Labyrinth-Test misst angstähnliches Verhalten. Er basiert auf der natürlichen Abneigung von Mäusen gegenüber offenen und erhöhten Bereichen sowie auf ihrem natürlichen spontanen Erkundungsverhalten in neuen Umgebungen. Die Apparatur besteht aus offenen und geschlossenen Armen. Die Mäuse haben Zugang zu allen Armen und können frei wählen. Die Anzahl der Eingänge in die offenen Arme und die Zeit, die in den offenen Armen verbracht wird, werden als Indizien für Mut im offenen Raum gewertet.<sup>(27)</sup>

Rechts: Mäuse auf bzw. unter dem Rotarodrad. Drei Tiere zeigen bereits Ermüdungserscheinungen und sind von der sich drehenden Achse heruntergefallen.

Einige ForscherInnen schlussfolgern, dass die bei den Mäusen beobachteten Verhaltensdefizite den Verhaltensauffälligkeiten entsprechen, wie bei Menschen mit Autismus-Spektrum-Störungen beobachtet werden. Andere Wissenschaftler:innen räumen jedoch ein, dass der Zusammenhang zwischen diesen Verhaltensanomalien und den zugrundeliegenden Störungen der neuronalen Schaltkreise und der synaptischen Funktion nur unzureichend bekannt ist und verschiedene Komponenten des Autismus-Spektrums mit Funktionsstörungen in verschiedenen Hirnregionen verbunden sein können. Da Ergebnisse von Verhaltenstests außerdem stark vom genetischen Hintergrund, von Umweltfaktoren und von der Erfahrung und dem Können des Experimentators abhängig sind, seien Elektroenzephalogramme und funktionelle Magnetresonanztomografie-Daten zusätzlich notwendig.<sup>(2)</sup>

Um umweltbedingte Risikofaktoren für Autismus zu untersuchen, werden trächtige Mäuseweibchen toxischen Chemikalien (wie z. B. Valproinsäure) ausgesetzt. Jedoch wird eingeräumt, dass das Verständnis für pathophysiologische Mechanismen in solchen Modellen begrenzt ist.<sup>(20)</sup>

ForscherInnen sind zunehmend auch nicht wirklich von der Maus als Autismusmodell überzeugt: Mithilfe der Genschere CRISPR/Cas9 wurden deshalb bereits Javaneraffen mit Genmutationen ausgestattet, die auch bei einigen Autist:innen auftreten. Da das Gehirn der Makaken dem menschlichen ähnlicher ist, seien sie daher besser für medizinische Studien geeignet als Mäuse.<sup>(4)</sup>



## Kritik

Es gibt trotz der zahlreichen Tiermodelle nur ein begrenztes Verständnis der zugrundeliegenden Neurophysiologie(n) von Autismus, begrenzte Belege für die Wirksamkeit bestehender Wirkstoffe in Autismus-Populationen und nur eine begrenzte Übertragung der Ergebnisse für neue Wirkstoffe in Tier-/Zellmodellen auf Studien am Menschen.<sup>(28)</sup>

Zum Beispiel ist sozialer Rückzug ein Indikator für Depressionen, und wird ggfs. stattdessen auf die für Autismus charakteristischen sozialen Kommunikationsschwierigkeiten zurückgeführt. AutistInnen mit gleichzeitiger Psychose können schwere oder manische depressive Episoden und/oder eine bipolare Störung mit psychotischen Merkmalen zeigen<sup>(28)</sup>, was sich schwer mit einem Tiermodell darstellen lassen dürfte. Es gibt auch einen Zusammenhang zwischen vermehrten Stimmungsproblemen und steigendem IQ bei Autismus, was mit einem größeren Bewusstsein für die eigenen Schwierigkeiten in Zusammenhang stehen soll.<sup>(28)</sup>

Da auch angenommen wird, dass Chemikalien relevant sein können, die auf das sich entwickelnde Gehirn des Kindes oder das hormonelle bzw. das Immunsystem einen Einfluss haben könnten<sup>(7)</sup>, wird gerne reflexartig nach dem Tierversuch gerufen. Entwicklungsneurotoxizitätstests lassen sich jedoch mittlerweile in einer tierfreien Teststrategie durchführen, die weitaus relevanter ist. Hinsichtlich hormonwirksamer Substanzen wird an aussagekräftigen tierfreien Methoden (non animal methods / NAMs) gearbeitet, da Tierversuche keine gute Bewertungsmethode für den Schutz der menschlichen Gesundheit und der Umwelt darstellen. Hormonwirksamkeit ist kein einfacher toxikologischer Endpunkt mit einem definierten Schwellenwert - es ist ein dynamisches und turbulentes System, das aufgrund seiner inhärenten Variabilität naturgemäß schwer zu messen ist. Das endokrine System besteht aus einer komplexen Reihe von miteinander verbundenen Hormonen, die zahlreiche grundlegende biologische Prozesse regulieren. Deshalb lässt sich auch nicht einfach eine Substanz im Tierversuch auf Hormonwirksamkeit untersuchen. Eine hormonwirksame Substanz könnte vielfältige Auswirkungen auf die Hirnentwicklung, aber auch auf den Zuckerstoffwechsel haben. Hinzu kommt, dass unrealistisch hohe Dosen und Stress, den die Tiere z. B. durch Magensonden erleiden müssen, zu unbrauchbaren Ergebnissen führen kann.<sup>(29)</sup>

## Alternativen

Neue Studien zur molekularen Pathophysiologie des Autismus z.B. mit Hilfe von induzierten pluripotenten Stammzellen<sup>(30)</sup> oder in vitro-Krankheitsmodellen bieten Möglichkeiten für das Screening von Medikamenten und die Krankheitsdiagnostik. Auswirkungen von Umweltchemikalien und deren Mixturen auf das sich entwickelnde Gehirn lassen sich besser mit in vitro-Nervenzellkulturen oder Organ-on-a-Chip-Technologien, in Kombination z.B. mit Plazentagewebe untersuchen. Hier sind einige Beispiele für die Forschung mit tierfreien Methoden:



1. Ein französisches Forscherteam hat durch magnetresonanztomografische Untersuchungen (MRT) eine für Autismus typische Hirnstruktur entdeckt: eine weniger ausgeprägte Falte des Broca-Areals. Das Broca-Areal ist für Sprache und Kommunikation verantwortlich – Funktionen, die bei einer bestimmten Autismus-Variante gestört sind. Sie untersuchten Jungen mit und ohne Autismus-Spektrum-Störungen im Alter zwischen 2 und 10 Jahren und stellten fest, dass die Hirnfurche bei autistischen Kindern deutlich geringer ausgeprägt war als in der Kontrollgruppe. Daraus schlussfolgerten sie, dass die Kommunikationsfähigkeiten möglicherweise geringer sind, je flacher die Broca-Furche ausgeprägt ist.<sup>(31)</sup>
2. Ein Forscherteam aus Österreich, Italien und den USA hat Hirnorganoide aus Patientenzellen und zum Vergleich von gesunden Probanden entwickelt, um die Ursachen von Autismus-Spektrum-Störungen bei der Frühentwicklung des Gehirns besser zu verstehen. Das Team konnte beobachten, wie Mutationen des Gens CHD8 für Autismus charakteristische Entwicklungsprozesse stören.<sup>(32)</sup> Das Gen kodiert für ein Chromodomain-Helikase-DNA-Bindungsprotein (chd8). Es ist u.a. an der Förderung der Zellproliferation und der Regulierung der RNA-Synthese beteiligt. Verschiedene Ausprägungsformen dieses Gens werden mit Autismus-Spektrum-Störungen in Verbindung gebracht.<sup>(33)</sup>
3. Wissenschaftler:innen gelang es, mit einem aus pluripotenten menschlichen Stammzellen abgeleiteten Modell der frühen Hirnentwicklung zu zeigen, dass relevante therapeutische Konzentrationen eines Antidepressionsmittels (Paroxetin) Anomalien in der Entwicklung von Gehirnzellen auslösen, die zu unerwünschten Wirkungen bei der Entwicklung von Nachkommen im Mutterleib führen könnten.<sup>(34)</sup>
4. Zellkulturen, bestehend aus den Zelltypen Neuronen und Astrozyten sind geeignet, um Stoffgemische auf ihre entwicklungsneurotoxikologische Wirkung hin zu untersuchen. Dabei machten sich die Wissenschaftler:innen die Schlüsselereignisse eines Adverse Outcome Pathway (AOP)-Netzwerks zunutze.<sup>(35)</sup> Beim Konzept der AOPs führen biologische Vorgänge wie Zellrezeptorbindungen von Molekülen über mehrere Teilschritte zu schädlichen Effekten im Organ, Organismus oder einer Population.
5. Künstliche Intelligenz (KI) kann nicht nur für die Diagnose der Erkrankung genutzt werden, so z.B. FreeSurfer<sup>(36)</sup>, sondern auch zur Identifizierung von Biomarkern.<sup>(37)</sup> Deep-Learning-Technologien können in das bestehende Autismus-Screening eingebettet werden, um die Beteiligten bei der Früherkennung von Autismus-Merkmalen zu unterstützen.<sup>(38)</sup>

Da die DNA-Methylierung der am umfassendste untersuchte epigenomische Mechanismus ist, kann dieser für eine genomweite Methylierungsanalyse mit Plazentagewebe genutzt werden. Dafür wurden KI und Deep-Learning-Plattformen genutzt, um Methylierungsmarker für die Erkennung von Autismus zu identifizieren und zu bewerten. Den ForscherInnen gelang es, mittels Deep Learning Autismus mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit und Zuverlässigkeit vorhersagen zu lassen. Mittels sogenannter Ingenuity Pathway Analyse (IPA), einer webbasierten Bioinformatik-Anwendung, die es erlaubt, Datenanalyse-Ergebnisse aus Experimenten mit hohem Durchsatz, wie z. B. Microarray- als auch RNA-Seq-Genexpressions-, miRNA-, SNP-, Metabolomics- und Proteomics-Daten und Next Generation Sequencing, hochzuladen und funktionell zu analysieren, konnten pränatal dysregulierte molekulare Pfade aufgezeigt werden, die mit Autismus in Verbindung stehen. Dies ermöglicht, Gene und molekulare Pfade, die bei Autismus fehlreguliert sind, zu identifizieren und besser zu verstehen. Mit IPA lassen sich auch Informationen über Gene, Proteine und die molekularen Wirkungen von Chemikalien und Arzneimittel finden.<sup>(40)</sup>

## Bewertung/Ausblick

Auch wenn sich Verhalten nicht in vitro darstellen lässt, sollten zunächst die Grundlagen der genetischen und epigenetischen Veränderungen in vitro in Kombination mit der Identifizierung von Signalwegen mit KI und Deep Learning-Plattformen erforscht werden. Erst, wenn das Autismus-Spektrum klassifiziert werden kann, kann überhaupt über eine Therapie nachgedacht werden.

Tierversuche gestalten sich schwierig, weil viele Störungs„bilder“ nur durch die Kommunikation mit den Betroffenen überhaupt geklärt werden können und sich die entsprechende Kommunikation mit Tieren sehr schwierig gestaltet, viel zu grob und fehleranfällig sein dürfte.

Behandlungsmöglichkeiten gibt es derzeit kaum, eine Perspektive wäre der Ansatz einer integrierten Teststrategie mit in vitro-/in silico-Methoden, ähnlich, wie er bereits für die Entwicklungsneurotoxizität entwickelt worden ist.

## Maßnahmenpaket umsetzen

Der Bundesverband Menschen für Tierrechte setzt sich auf wissenschaftlicher, politischer und gesellschaftlicher Ebene für die Abschaffung des Tierversuchs ein. Das Versuchstier des Jahres ist ein Mittel, mit dem der Verband die Öffentlichkeit aufklärt und konkrete Lösungsmöglichkeiten aufzeigt. Um sein Ziel zu erreichen, hat der Verband einen Maßnahmenkatalog zum Ausstieg aus dem Tierversuch zusammengestellt und fordert von der Politik eine Gesamtstrategie für eine tierleidfreie Wissenschaft. Ganz oben auf der Liste der notwendigen Maßnahmen steht der massive Ausbau der tierversuchsfreien Forschung, insbesondere durch die Erhöhung der Forschungsgelder innerhalb Deutschlands und in der EU.

Ebenso unentbehrlich sind neue Kriterien bei der Vergabe von Fördermitteln sowie die Förderung von Nachwuchswissenschaftler:innen. Deshalb ist die Einrichtung von Lehrstühlen und Professuren für eine tierversuchsfreie Wissenschaft, Lehre und Ausbildung ein absolutes Muss. Auf Ebene der behördlichen Anerkennungsverfahren muss die drastische Verkürzung der Prüf- und Anerkennungszeiten für tierversuchsfreie Methoden ermöglicht werden. Derzeit dauert diese Phase zwischen sechs und 15 Jahren! Eine weitere wichtige Begleitmaßnahme ist insbesondere das ausnahmslose Verbot schwerbelastender Tierversuche.

# Literatur

- (1) Umweltbundesamt (2023). Autismus/Autismus-Spektrum-Störungen. Website 15.02.2023, <https://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheits/umweltmedizin/autismusautismus-spektrum-stoerungen#welche-ri-sikofaktoren-sind-bekannt>
- (2) Takumi T, Tamada K, Hatanaka F, Nakai N, Bolton PF (2019). Behavioral neuroscience of autism. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.04.012>
- (3) Sarieva K. et al. (2023): Human brain organoid model of maternal immune activation identifies radial glia cells as selectively vulnerable. *Molecular Psychiatry*; DOI: 10.1038/s41380-023-01997-1
- (4) Albat, D. (2019). Autismus. <https://www.scinexx.de/dossier/autismus/>
- (5) Autimus-Therapiezentrum Niederrhein (2023). Was ist Autimus? online <https://autismus-online.de/was-ist-autismus/>
- (6) [https://psychiatrie.charite.de/fuer\\_patienten/krankheitsbilder/autismus\\_im\\_erwachsenenalter/](https://psychiatrie.charite.de/fuer_patienten/krankheitsbilder/autismus_im_erwachsenenalter/)
- (7) Umweltbundesamt (2023). Autismus/Autimus-Spektrum-Störungen. <https://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheits/umweltmedizin/autismusautismus-spektrum-stoerungen#undefined>
- (8) Zamzow, R. (2023). Autism researchers face off over language. Terminology dispute underscores divide about what direction the field should take. *Science* 379/6632, Feb 2023, <https://www.science.org/doi/epdf/10.1126/science.adh0580>
- (9) Vahdatpour C, Dyer AH, Tropea D. Insulin-Like Growth Factor 1 and Related Compounds in the Treatment of Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorders. *Front Neurosci*. 2016 Sep 30;10:450. doi: 10.3389/fnins.2016.00450. PMID: 27746717; PMCID: PMC5043261.
- (10) Interagency Autism Corrdinating Committee (2023). IACC Strategic Plan For Autism Spectrum Disorder 2016-2017 Update. Online. <https://iacc.hhs.gov/publications/strategic-plan/2017/question2.shtml>
- (11) Lexikon der Biologie (2023). Neurologin-1. (online) <https://www.spektrum.de/lexikon/biologie/neurologin-1/46201>
- (12) <https://www.mpg.de/10888337/maus>
- (13) <https://www.mpg.de/10888547/warum-erforschen-wissenschaftler-maeuse>
- (14) Dieterlen, Fritz et al. (1979/80): Die Mäuseverwandten. In: Grzimeks Tierleben, Säugetiere Band 2.
- (15) Holy TE, Guo Z (2005). Ultrasonic Songs of Male Mice. *PLoS Biol* 3(12): <http://www.plosbiology.org/article/info:doi/10.1371/journal.pbio.0030386>
- (16) Richtlinie 2010/63/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2010 zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=CELEX%3A32010L0063>
- (17) Humane Endpoints (2023). Sozialverhalten. <https://www.humane-endpoints.info/de/maus/sozialverhalten>
- (18) Bf3R Deutsches Zentrum zum Schutz von Versuchstieren (2023). Verwendung von Versuchstieren im Jahr 2021. [https://www.bf3r.de/de/verwendung\\_von\\_versuchstieren\\_im\\_jahr\\_2021-309160.html](https://www.bf3r.de/de/verwendung_von_versuchstieren_im_jahr_2021-309160.html)
- (19) Bundesinstitut für Risikobewertung (2023). AnimalTestInfo - Datenbank zu Tierversuchsvorhaben in Deutschland. <https://www.animaltestinfo.de/>
- (20) Ghosh, A., Michalon, A., Lindemann, L. et al. Drug discovery for autism spectrum disorder: challenges and opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 12, 777–790 (2013). <https://doi.org/10.1038/nrd4102>
- (21) Chelini G, Zerbi V, Cimino L, Grigoli A, Markicevic M, Libera F, Robbiati S, Gadler M, Bronzoni S, Miorelli S, Galbusera A, Gozzi A, Casarosa S, Provenzano G, Bozzi Y. (2019). Aberrant Somatosensory Processing and Connectivity in Mice Lacking Engrailed-2. *J Neurosci*. Feb 20;39(8):1525-1538. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0612-18.2018. Epub 2018 Dec 28. PMID: 30593497; PMCID: PMC6381254.
- (22) National Library of Medicine (2023). Slc6a4 solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, serotonin), member 4 [ *Mus musculus* (house mouse) ] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/15567>
- (23) Krummeich, J. (2022). mTOR-Dysregulation bei monogenen Syndromen: Entwicklung von Autismus und Störung der Gedächtniskonsolidierung in einem Mausmodell für Tuberoöse Sklerose. Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz.
- (24) National Library of Medicine (2023). EN2 engrailed homeobox 2 [*Homo sapiens* (human)]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2020>

- (25) Orphanet - Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs (2023). Smith-Lemli-Opitz-Syndrom. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=DE&data\\_id=3574&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=ORPHA&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=818&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=7-dehydrocholesterol-reductase-deficiency&title=7-dehydrocholesterol-reductase-deficiency&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=3574&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=818&Disease(s)/group%20of%20diseases=7-dehydrocholesterol-reductase-deficiency&title=7-dehydrocholesterol-reductase-deficiency&search=Disease_Search_Simple)
- (26) Moy SS, Nadler JJ, Young NB, Nonneman RJ, Grossman AW, Murphy DL, D'Ercole AJ, Crawley JN, Magnuson TR, Lauder JM. Social approach in genetically engineered mouse lines relevant to autism. *Genes Brain Behav.* 2009 Mar;8(2):129-42. doi: 10.1111/j.1601-183X.2008.00452.x. Epub 2008 Nov 11. PMID: 19016890; PMCID: PMC2659808.
- (27) Komada M, Takao K, Miyakawa T. Elevated plus maze for mice. *J Vis Exp.* 2008 Dec 22;(22):1088. doi: 10.3791/1088. PMID: 19229173; PMCID: PMC2762911.
- (28) Oakley, B., Loth, E. & Murphy, D. G. (2021) Autism and mood disorders, *International Review of Psychiatry*, 33:3, 280-299, DOI: 10.1080/09540261.2021.1872506
- (29) [https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12959-Chemikalienrecht-Uberarbeitung-der-REACH-Verordnung-als-Beitrag-zur-Schaffung-einer-schadstofffreien-Umwelt/feedback\\_de?p\\_id=24337369](https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12959-Chemikalienrecht-Uberarbeitung-der-REACH-Verordnung-als-Beitrag-zur-Schaffung-einer-schadstofffreien-Umwelt/feedback_de?p_id=24337369), (Humane Society International)
- (30) Bethany Oakley, Eva Loth & Declan G. Murphy (2021) Autism and mood disorders, *International Review of Psychiatry*, 33:3, 280-299, DOI: 10.1080/09540261.2021.1872506
- (31) Lucile Brun, Guillaume Auzias, Marine Viellard, Nathalie Villeneuve, Nadine Girard, François Poinso, David Da Fonseca & Christine Deruelle (2016): Localized misfolding within Broca's area as a distinctive feature of autistic disorder. *Biological Psychiatry: Cognitive Neurosciences and Neuroimaging*. DOI : 10.1016/j.bpsc.2015.11.003
- (32) Carlo E. Villa, Cristina Cheroni, Christoph Dotter et al. 2022. CHD8 haploinsufficiency links autism to transient alterations in excitatory and inhibitory trajectories. *Cell Reports*. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110615
- (33) Alotaibi M, Ramzan K. A de novo variant of CHD8 in a patient with autism spectrum disorder. *Discoveries (Craiova)*. 2020 Mar 31;8(1):e107. doi: 10.15190/d.2020.4. PMID: 32309624; PMCID: PMC7159839.
- (34) Xiali Zhong, Georgina Harris, Lena Smirnova, Valentin Zufferey, Rita de Cássia da Silveira e Sá, Fabiele Baldino Russo, Patricia Cristina Baleeiro Beltrao Braga, Megan Chesnut, Marie-Gabrielle Zurich, Helena T. Hogberg Thomas Hartung & David Pamies (2020). Antidepressant Paroxetine Exerts Developmental Neurotoxicity in an iPSC-Derived 3D Human Brain Model. *Front. Cell. Neurosci.* 14:25. doi: 10.3389/fncel.2020.00025
- (35) Pistollato F, de Gyves EM, Carpi D, Bopp SK, Nunes C, Worth A, Bal-Price A. Assessment of developmental neurotoxicity induced by chemical mixtures using an adverse outcome pathway concept. *Environ Health.* 2020 Feb 24;19(1):23. doi: 10.1186/s12940-020-00578-x. PMID: 32093744; PMCID: PMC7038628.
- (36) Yassin W, Nakatani H, Zhu Y, Kojima M, Owada K, Kuwabara H, Gono W, Aoki Y, Takao H, Natsubori T, Iwashiro N, Kasai K, Kano Y, Abe O, Yamasue H, Koike S. Machine-learning classification using neuroimaging data in schizophrenia, autism, ultra-high risk and first-episode psychosis. *Transl Psychiatry.* 2020 Aug 17;10(1):278. doi: 10.1038/s41398-020-00965-5. PMID: 32801298; PMCID: PMC7429957.
- (37) Alcañiz M, Chicchi Giglioli IA, Sirera M, Minissi E, Abad L. Biomarcadores del trastorno del espectro autista basados en bioseñales, realidad virtual e inteligencia artificial [Autism spectrum disorder biomarkers based on biosignals, virtual reality and artificial intelligence]. *Medicina (B Aires)*. 2020;80 Suppl 2:31-36. Spanish. PMID: 32150710.
- (38) Shahamiri SR, Thabtah F, Abdelhamid N. A new classification system for autism based on machine learning of artificial intelligence. *Technol Health Care.* 2022;30(3):605-622. doi: 10.3233/THC-213032. PMID: 34657857.
- (39) Bahado-Singh RO, Vishweswaraiah S, Aydas B, Radhakrishna U. Artificial intelligence and placental DNA methylation: newborn prediction and molecular mechanisms of autism in preterm children. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):8150-8159. doi: 10.1080/14767058.2021.1963704. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34404318.
- (40) National Institutes of Health - NIH Library (2023). Ingenuity Pathways Analysis (IPA). [website] <https://www.nihlibrary.nih.gov/resources/tools/ingenuity-pathways-analysis-ipa>

Wir freuen uns, dass Sie sich für unsere Arbeit interessieren. Um die Abschaffung des Tierversuchs zu erreichen, sind wir als gemeinnütziger Verein auf Ihre Mithilfe angewiesen.

Bitte unterstützen Sie unsere Arbeit mit einer Mitgliedschaft oder Spende.  
Vielen Dank!



## Tiere haben Rechte – wir fordern sie ein!

Trotz Tierschutzgesetz und Staatsziel Tierschutz leiden jeden Tag Millionen Tiere in Tierversuchen, in der industriellen Landwirtschaft, auf Transporten und Schlachthöfen. Hinzu kommen artwidrig gehaltene Haus- und Wildtiere in Privathaushalten, in Zoo und Zirkus, „Pelztiere“ und unzählige Tiere, die jährlich Opfer der Jagd werden. Um dieses millionenfache Leid zu beenden, setzen wir uns aktiv für den Ausstieg aus dem Tierversuch und der „Nutztier“-Haltung sowie gegen jeglichen Missbrauch von Tieren ein. Um diesen Systemwechsel einzuleiten, brauchen wir einen Masterplan für den Abbau von Tierversuchen und eine Kehrtwende in der Landwirtschaft von der tierischen zur pflanzlichen Eiweißproduktion. Unser langfristiges Ziel: Das Mensch-Tier-Verhältnis muss sich grundsätzlich ändern. Tiere haben ein Recht auf Leben, auf Freiheit und auf Unversehrtheit. Der Weg zur Anerkennung dieser Rechte ist beschwerlich – wir gehen ihn pragmatisch, schrittweise und konsequent.

Unterstützen Sie uns bei unserem Kampf für die Tiere! Werden Sie Mitglied oder unterstützen Sie unsere Arbeit durch eine Spende! Danke!

### BLEIBEN SIE INFORMIERT

Abonnieren Sie unter: [www.newsletter.tierrechte.de](http://www.newsletter.tierrechte.de) unseren Tierrechte-Newsletter und folgen Sie uns auf Facebook: [www.facebook.com/menschenfuertierrechte](http://www.facebook.com/menschenfuertierrechte)

### SPENDEN

Der Bundesverband ist seit über 30 Jahren als gemeinnützig und besonders förderungswürdig anerkannt. Spenden und Mitgliedsbeiträge sind steuerlich absetzbar.

Sparkasse Aachen  
IBAN DE02 3905 0000 0016 0079 73  
SWIFT-BIC AACSD33

### KONTAKT

Geschäftsstelle:  
Severinusstr. 52 | 53909 Zülpich  
Tel. 02252 - 830 12 10 | Fax 02252 - 830 12 11  
[info@tierrechte.de](mailto:info@tierrechte.de) | [www.tierrechte.de](http://www.tierrechte.de)

 **Menschen für Tierrechte**  
Bundesverband der Tierversuchsgegner e. V.