

Gesellschaft für Versuchstierkunde

Society for Laboratory
Animal Science

GV-SOLAS

-Ausschuss für Genetik und Labortierzucht-

Empfehlungen zum Transport transgener Mäuse und Ratten

Transgene Tiere stellen für die biomedizinische Forschung wertvolle in vivo Modelle dar. In zunehmendem Umfang werden sie auch zu Untersuchungen isolierter Organe und Gewebe (in vitro) verwendet. Die Zahl transgener Linien/Stämme hat in den letzten Jahren weltweit exponentiell zugenommen, insbesondere bei Mäusen, aber auch bei anderen Tieren. Die Herstellung transgener Tiere erfolgt dabei nicht mehr ausschließlich in Forschungslabors von Universitäten und Großforschungseinrichtungen; zunehmend wird sie auch von spezialisierten kommerziellen Anbietern durchgeführt. Während früher gelegentlich einzelne bzw. nur wenige transgene Tiere zwischen wissenschaftlich kooperierenden Instituten ausgetauscht wurden, kommt es heute immer häufiger zu Transporten größerer Tierkontingente für einen immer breiteren Nutzerkreis.

Die vorliegende Empfehlung berücksichtigt folgende Gesichtspunkte:

1. Juristische Bewertung des Transportes transgener Tiere nach deutschem Gentechnikgesetz (GenTG)
2. Transportrisiken
 - 2.1 Gefährdung des Transportpersonals
 - 2.2 Entfliehen transgener Tiere
3. Transport transgener Tiere
 - 3.1 Nicht zur Zucht vorgesehene Versuchstiere
 - 3.2 Zuchttiere in Form kryokonservierter Embryonen
 - 3.3 Zuchttiere als adulte transgene Tiere
4. Transportbehältnisse
5. Versandvoraussetzungen und Deklarationsempfehlungen
6. Literatur

1. Juristische Bewertung des Transportes transgener Tiere nach deutschem Gentechnikgesetz (GenTG)

Transgene Tiere stellen gentechnisch veränderte Organismen im Sinne des GenTG dar. Die Haltung und / oder Zucht solcher Tiere ist als gentechnische Arbeit zu bewerten, die nur in behördlich zugelassenen gentechnischen Anlagen erfolgen darf. Die überwiegende Zahl transgener Linien / Stämme ist der Sicherheitsstufe 1 (S1 Tiere) zugeordnet: Nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft geht von solchen Tieren kein Risiko für die menschliche Gesundheit und die Umwelt aus.

In bislang sehr wenigen Fällen ist die Haltung und / oder Zucht transgener Tiere in eine höhere Sicherheitsstufe einzuordnen. Dies gilt beispielsweise für transgene Mäuse, die das vollständige Genom des humanen Hepatitis B Virus tragen. Sie können damit - wie natürlicherweise nur Menschen und Schimpansen - die entsprechenden infektiösen Viruspartikel synthetisieren.

Ein weiteres Beispiel sind Transgenlinien, die das Rezeptorgen des humanen Poliomyelitisvirus exprimieren und damit für eine Poliovirusinfektion empfänglich werden. Die Haltung und / oder Zucht derartiger Poliorezeptor - transgener Mäuse, die nicht mit dem Poliovirus infiziert sind, stellt an sich eine gentechnische Arbeit der Sicherheitsstufe 1 dar. Durch entflohenen Poliorezeptor - transgene Mäuse könnten jedoch neue Erregerreservoirs in der Umwelt etabliert werden und somit das WHO - Eradizierungsprogramm für den Poliomyelitisvirus gefährdet werden. Diese Zusammenhänge erfordern für derartige Tiere aufgrund anderer Rechtsbestimmungen (z.B. Bundesseuchengesetz) weitergehende Sicherheitsmaßnahmen.

Der Transport transgener Tiere hat in geschlossenen und gegen Bruch geschützten Behältern zu erfolgen. Verantwortlich für die Wahl eines geeigneten Behälters und den ordnungsgemäßen Verschluss ist der absendende Projektleiter. Für etwaige Transportunfälle und dadurch bedingtes Entfliehen transgener Mäuse haftet der versendende Betreiber. Ein Transportunfall hat selbstverständlich nichts mit einem genehmigungspflichtigen „gezielten Ausbringen gentechnisch veränderter Organismen in die Umwelt“ im Sinne des GenTG zu tun.

2. Transportrisiken

2.1. Gefährdung des Transportpersonals

Im Falle der Beschädigung des Transportbehälters ist die Möglichkeit gegeben, dass Transportpersonal direkt mit transgenen Tieren in Berührung kommt bzw. von solchen Tieren verletzt wird. Bei transgenen Tieren der Sicherheitsstufe 1 ist hierdurch keine Gefährdung zu erwarten. Gehören die transgenen Tiere jedoch höheren Sicherheitsstufen an, so kann es zu spezifischen Personenschäden kommen: Der Biss einer HBV-Vollgenom-transgenen Maus kann zur Infektion eines Menschen mit dem Hepatitis B Virus führen.

2.2. Entfliehen transgener Tiere

Transgene Tiere können nach Beschädigung des Transportbehälters in die Umwelt entfliehen. In einem solchen Fall kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die entflohenen transgenen Tiere vermehren und so das Transgen in der entsprechenden Wildpopulation verbreiten. Sind transgene Tiere der Sicherheitsstufe 1 betroffen, so ist durch akzidentelles Entweichen weder für den Menschen noch für die Umwelt eine unmittelbare Gefährdung zu erwarten. Bei transgenen Tieren höherer Sicherheitsstufen muss jedoch von einem Gefährdungspotential ausgegangen werden.

Ein Entfliehen HBV-Vollgenom-transgener Mäuse könnte zur Entstehung neuer Virusreservoirs führen und stellt damit ein Infektionspotential für die Umwelt dar.

Transport transgener Tiere

2.3. Nicht zur Zucht vorgesehene Versuchstiere

S1 Tiere können wie konventionelle Versuchstiere in entsprechenden Behältnissen mit üblicher Maschendrahtauskleidung transportiert werden.

Tiere der Sicherheitsstufe 1 mit zusätzlichem Gefährdungspotential, welches nicht durch das GenTG erfasst wird (vgl. z.B. nicht infizierte Poliorezeptor - transgene Mäuse) sowie transgene Tiere höherer Sicherheitsstufen sollten vor dem Transport einer Kastration oder Sterilisation unterworfen werden. Durch diese Maßnahme ist sichergestellt, dass keine Verbreitung des Transgens in der Umwelt (Wildpopulation) erfolgt. Ihr Transport kann dann wie der konventioneller Tiere erfolgen.

2.4. Zuchttiere in Form kryokonservierter Embryonen

Sollen Zuchttiere transgener Linien verschickt werden, so ist der Transport in Form kryokonservierter Embryonen in mehrerlei Hinsicht die optimale Methode: Ein unbeabsichtigtes Entweichen transgener Tiere wird a priori vermieden; das Risiko der Einschleppung pathogener Mikroorganismen der entsprechenden Spezies wird minimiert bzw. ausgeschlossen; transportbedingte Tierbelastungen werden vermieden.

Andererseits bedingt der Transport kryokonservierter Embryonen, dass nicht nur der Absender, sondern auch der Empfänger über die notwendigen Techniken verfügen muss, um die Embryonen auf entsprechende Empfängertiere übertragen zu können. Je nach genetischem Hintergrund der Transgenvariante kann es wegen niedriger Effizienz der Embryogewinnung mehrere Wochen dauern, bis eine ausreichende Zahl von Embryonen kryokonserviert ist. Schließlich vergehen nach erfolgreicher Reimplantation der Embryonen beispielsweise bei Mäusen mindestens zwei weitere Monate, bis zuchtreife transgene Tiere zur Verfügung stehen.

2.5. Zuchttiere als adulte transgene Tiere

In der überwiegenden Zahl der Fälle werden transgene Tiere zum Zweck des Zuchtaufbaus bzw. der Vermehrung transportiert. S1 Zuchttiere können wie konventionelle Zuchttiere in entsprechenden Behältnissen mit üblicher Maschendrahtauskleidung transportiert werden.

Tiere der Sicherheitsstufe 1 mit zusätzlichem Gefährdungspotential (vgl. oben) sowie transgene Zuchttiere höherer Sicherheitsstufen sollten in Behältnissen transportiert werden, deren Konstruktionsmerkmale das Risiko eines Entweichens der Tiere im Rahmen von Transportzwischenfällen minimiert (s. 4.).

3. Transportbehältnisse für S1 Tiere mit zusätzlichem Gefährdungspotential und transgene Tiere höherer Sicherheitsstufen

Sowohl im innerbetrieblichen Verkehr zwischen verschiedenen Abteilungen als auch im zwischenbetrieblichen Verkehr sollten grundsätzlich Behältnisse Verwendung

finden, die den geforderten Sicherheitsbestimmungen entsprechen (z.B. doppelwandige Versandkäfige; s. Abb. 1 - 3).

Entscheidend bei der Konstruktion spezieller Transportbehältnisse ist, dass ein Entweichen der transgenen Tiere verhindert wird. So kann als Innenbehälter neben mit Spanndeckel verschlossenen Makrolonkäfigen jeder bewährte konventionelle Transportkarton mit lückenloser Maschendrahtauskleidung, Belüftungsschlitzen und üblicher Deckelverschließung Verwendung finden. Dieser Behälter sollte in einem umhüllenden verschießbaren Außenbehälter stehen, z.B. einer perforierten, verschließbaren Metallbox. Der Verschluss sollte ein Öffnen durch nicht autorisierte Personen verhindern.

Beispielhaft wird in Abb. 4 ein Transportbehälter aus dem WHO-Report von 1993 gezeigt, wie er für den Transport transgener Mäuse, die für menschliche Viren empfänglich sind, vorgeschlagen wurde. Schließlich sind für den Lufttransport die von der IATA festgelegten Richtlinien (Live Animals Regulations, LAR) zu beachten (vgl. im Anhang 'Anforderungen an Transportbehältnisse', Nr. 81)

4. Versandvoraussetzungen und Deklarationsempfehlungen

Beim Transport transgener Tiere ist vor dem Versand sicherzustellen, daß das Empfängerlabor über die nach dem GenTG und der GenTS-VO geforderten personellen und räumlichen Voraussetzungen verfügt.

Selbstverständlich sind die Vorschriften der „Verordnung zum Schutz von Tieren bei der Beförderung in Behältnissen“ zu beachten; dies gilt insbesondere im Hinblick auf die Versorgung der Tiere mit Nahrung und Flüssigkeit. Auf den Transportbehältnissen sollten außer der geforderten Angabe „**Lebende Tiere**“ ein

Vermerk: „Nur nach Rücksprache mit dem Versender bzw. Empfänger öffnen“ angebracht werden und ab S1 Tieren mit zusätzlichem Gefährdungspotential und höheren Sicherheitsstufen ein Hinweis auf die Sicherheitsstufe und die Angabe „**BIOHAZARD**“ deutlich erkennbar sein.

Auch die Transporterklärung sollte zusätzliche Hinweise über das möglicherweise von den Tieren ausgehende Gefährdungspotential enthalten sowie Hinweise zu Sicherheitsmaßnahmen, falls die Behältnisse etwa auf behördliche Veranlassung hin geöffnet werden müssen.

5. Literatur

WHO Committee (1993). Memoranda. Maintenance and distribution of transgenic mice susceptible to human viruses: Memorandum from a WHO meeting. Bulletin of the World Health Organization 71: 497-502

Guidotti, L., Matzke, B., Schaller, H., and Chisari, F.V. (1995). High-level hepatitis B virus replication in transgenic mice. J. Virol, 69, 6158-6169

Verordnung zum Schutz von Tieren bei der Beförderung in Behältnissen v. 20. 12. 1988 (BGBl. I S. 2413)

Abb. 1 - 3: Beispiele für verschließbare Versandkäfige für transgene Nagetiere
Abb. 1

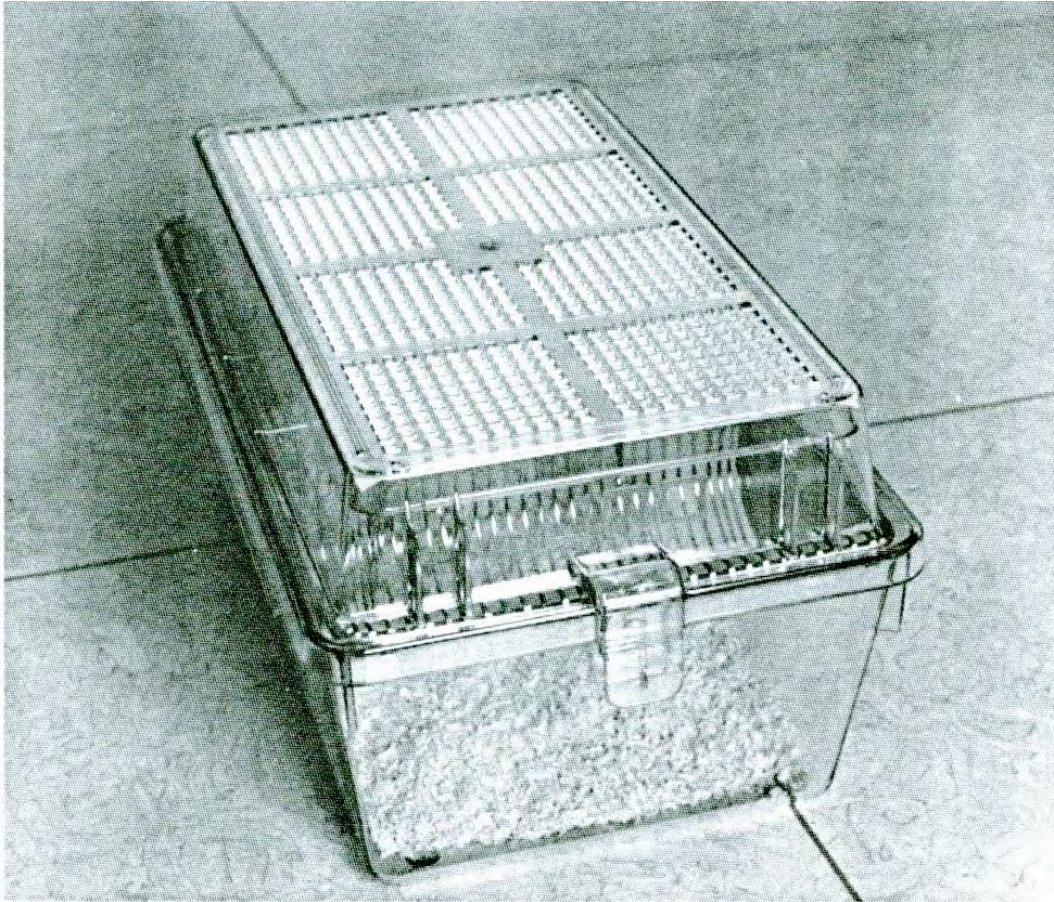


Abb. 2

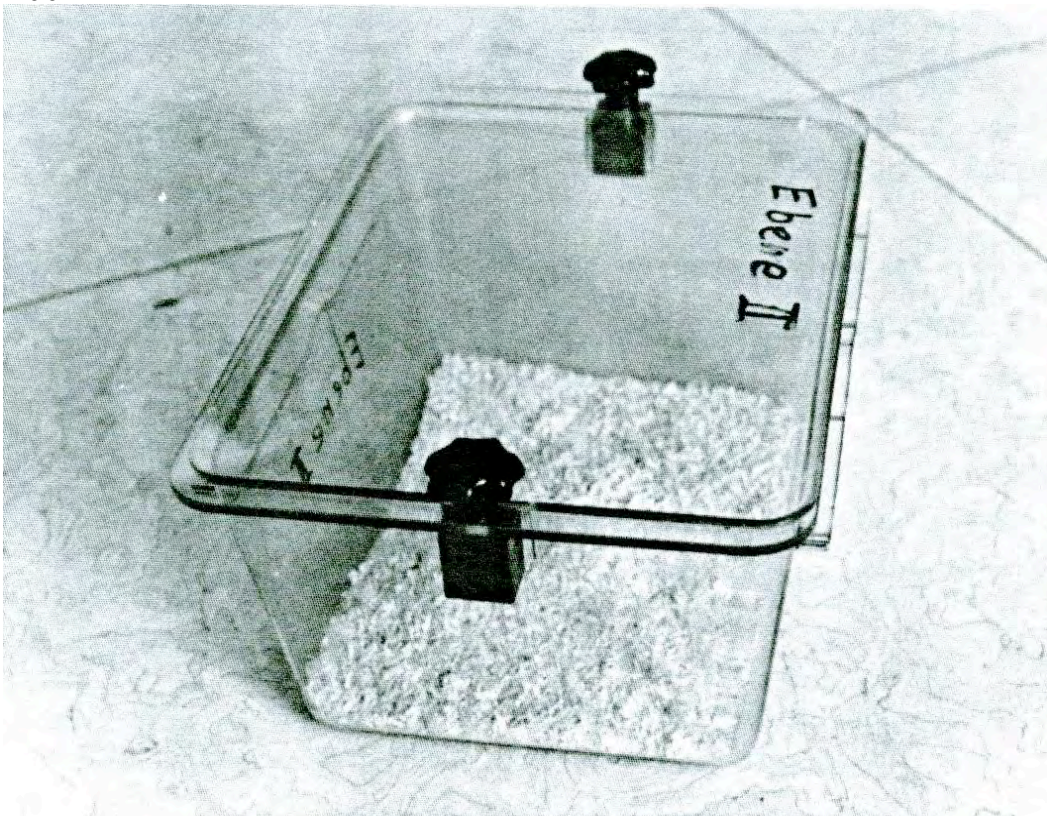


Abb. 3

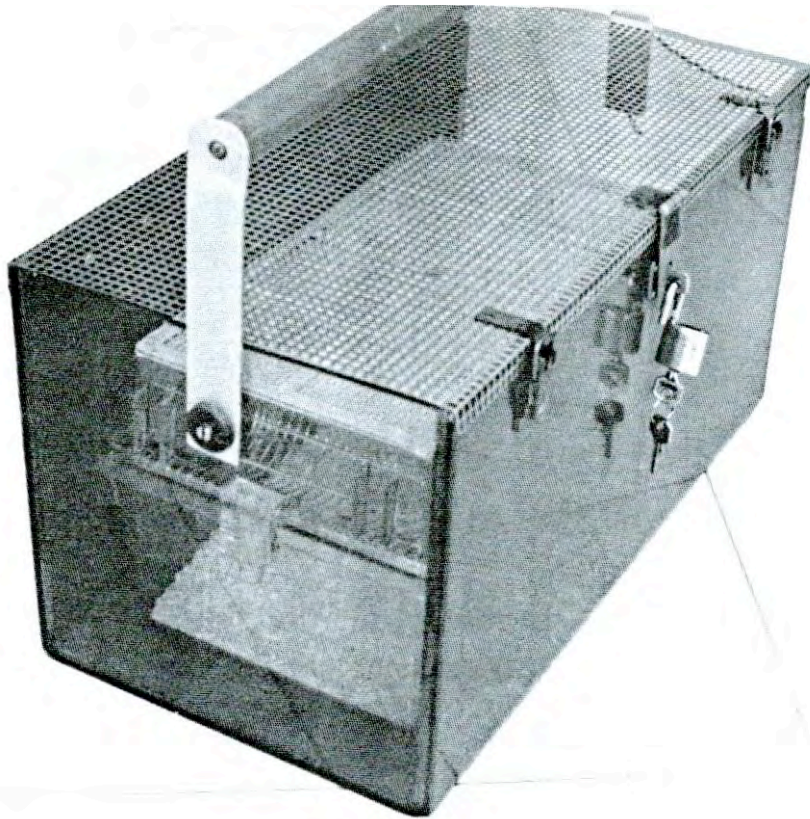
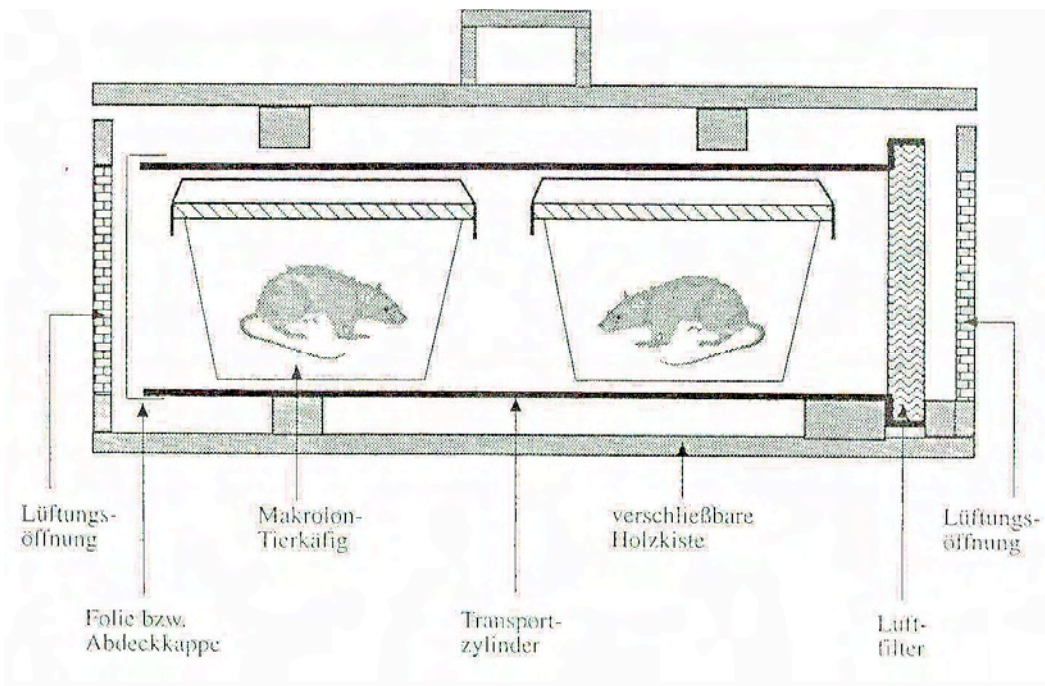


Abb. 4: Von der WHO empfohlener Transportbehälter für transgene Mäuse, die für menschliche Viren empfänglich sind



Anhang

IATA-Bestimmungen, Live Animals Regulations (LAR)

Anforderungen an Transportbehälter Nr. 81: (Auszüge)

Gültig für: Raubbeutler (Dasyuridae), Rennmäuse, Springmäuse, Känguru-Ratten (baumkletternd), Beutelmäuse, Maulwürfe, Maulwurfaffen, Mäuse, Ratten (wild), Opossummäuse, Felsenratten, Nager (klein) nicht näher spezifiziert, Spitzmäuse, australische Häschenratten, Spitzhörnchen, Wühlmäuse.

1. GESTALTUNG UND KONSTRUKTION

Materialien

Glasfaser, Faserwerkstoffe, Hartplastik und Holz müssen mit Maschendraht oder Metallfolie ausgekleidet werden.

Gestaltungsprinzipien (Beispiel s. Abb. 5)

Die folgenden Gestaltungsprinzipien müssen in Ergänzung zu den allgemeinen Transportbehälteranforderungen erfüllt werden.

Behälter ohne Maschendrahtauskleidung müssen an den Lüftungsöffnungen mit einem Maschengitter abgedeckt sein. Die Maschenweite muss so ausgelegt sein, dass die Tiere nicht ihre Pfoten und Schnauzen hindurchstecken können.

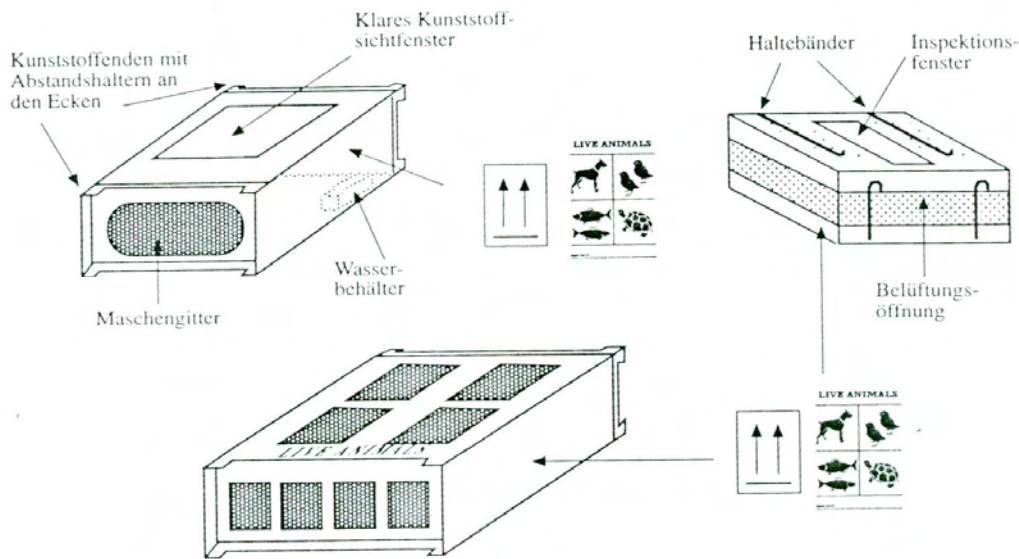
Transportbehälter können aus Faserwerkstoffen mit einer inneren PVC Schicht hergestellt sein. In diesen Fällen muss die PVC Schicht mindestens 0,15 mm dick und das Lüftungsgittergewebe mit der Innenseite der PVC-Auskleidung verschweißt sein.

Die Nahtstellen des Transportbehälters müssen wasserfest, stabil und nicht toxisch sein.

Im Behälterdeckel muss eine zentrale Öffnung mit einer Klappe enthalten sein, damit die im Behälter befindlichen Tiere inspiziert werden können. Filtertransportbehälter für spezifiziert pathogenfreie (SPF) Sendungen haben spezielle Luftfilter in den Lüftungsöffnungen. Ein Wasserbehälter in einer Größe passend zur Anzahl der Tiere ist erforderlich. Versuchstiere sind ausreichend mit Wasser innerhalb des Behälters zum Zeitpunkt des Transportes zu versorgen. Spitzmäuse müssen in unterteilten Behältern transportiert werden.

Ein Beobachtungsfenster muss an allen Transportbehälter-Typen vorhanden sein.

Abb. 5: Beispiel für das Design eines Transportbehälters



2. VORBEREITUNGEN VOR DEM VERSAND

Mais, Weizen, gesättigt mit Wasser, d.h. mindestens 24 Std. eingeweicht; stellt eine ausreichende Form der Versorgung mit Futter und Wasser im Transportbehälter dar.

Beachten: Nager, n.n.s. und kleine Pelztiere müssen reichlich mit zerkleinertem Papier oder Holzwolle versorgt werden.

Die nachfolgende Tabelle ist im Hinblick auf die Transportmenge zu berücksichtigen

Richtlinien für Besatzdichte						
Species	Körpergewicht (g)	Max. Tierzahl/Abteil/Transportbehälter*	Fläche/Tier		Höhe des Behälters	
			cm ²	in ²	cm	in
Ratte	< 59	25	50	8	15	6
	60-65	24	55	9	15	6
	66-70	23	60	9	15	6
	71-80	22	65	10	15	6
	81-90	21	70	11	15	6
	91-100	20	75	12	15	6
	101-110	19	80	12	15	6
	111-120	18	85	13	15	6
	121-130	17	90	14	15	6
	131-140	16	95	15	15	6
	141-150	15	100	16	15	6
	151-160	14	110	17	15	6
	161-170	13	115	18	15	6
	171-180	12	125	20	15	6
	181-200	11	135	21	15	6
	201-220	10	145	22	15	6
	221-270	9	165	26	15	6
271-320	8	190	29	15	6	
321-370	7	220	34	15	6	
371-420	6	250	39	15	6	
Maus**	< 15	30	18	3	10	4
	16-18	27	22	3	10	4
	19-21	24	26	4	10	4
	22-24	21	30	5	10	4
	25-27	18	35	5	10	4
	28-30	15	40	6	10	4
	>31	12	45	7	10	4

* falls die Umgebungstemperatur am Boden 24°C (75°F) übersteigen sollte, ist die Tierzahl pro Abteilung innerhalb eines Transportbehälters um 10% zu verringern.

** Für Filtertransportbehälter ist die Besatzdichte um 15% zu verringern.

3. FÜTTERUNGS – UND TRÄNKEEMPFEHLUNGEN

(nur für den Notfall)

Normalerweise benötigen die Tiere kein zusätzliches Füttern und Tränken innerhalb von 24 Stunden nach dem Absenden.

Falls Füttern durch eine nicht vorhersehbare Verzögerung notwendig wird, sind Früchte und Getreide zu verabreichen, obgleich einige Tiere omnivor und möglicherweise Fleisch verzehren. Es ist darauf zu achten, dass die Tiere nicht überfüttert werden.

Spitzmäuse müssen mit einer hinreichend großen Menge an Futter im Transportbehälter verschickt werden, um sie von Kämpfen abzuhalten.

Beachten: Versuchstier- und SPF-Tiertransportbehälter dürfen auf keinen Fall geöffnet werden, deshalb sind diese Tiere unter wissenschaftlich kontrollierten Bedingungen zu füttern.

4. ALLGEMEINE BETREUUNGS- UND VERLADEEMPFEHLUNGEN

Tiere, von denen bekannt ist, dass sie für experimentelle Zwecke benötigt werden, müssen vollständig von anderen Tieren separiert werden, um das Risiko einer Kreuzinfektion oder einer Kontamination zu vermeiden, z.B. spezifisch pathogenfreie (SPF) Sendungen.