

# 16.

## **Gesetzliche Vorschriften, Empfehlungen, Patentwürdigkeit, ethische Vertretbarkeit**

Im folgenden sollen die gesetzlichen Regelungen für transgene Experimente in der Bundesrepublik Deutschland dargelegt werden. Die gesetzliche Lage in den Nachbarländern unterscheidet sich zum Teil erheblich vom bundesdeutschen Recht, so daß diese Aussagen oft nicht übertragbar sind.

Grundsätzlich unterliegt ein Labor den allgemeinen Sicherheitsverordnungen, wie zum Beispiel der Arbeitsstättenverordnung, dem Arbeitssicherheitsgesetz oder dem Gerätesicherheitsgesetz, den zum Arbeitsschutz erlassenen Vorschriften, sowie weiteren Rechtsvorschriften wie dem Emissionsschutzgesetz, dem Abfallgesetz, dem Wasserhaushaltsgesetz, dem Chemikaliengesetz, dem Bundesseuchengesetz und anderen. Hinzu kommt in vielen Fällen noch die Strahlenschutzverordnung. Transgene Experimente unterliegen zusätzlich dem Gentechnikgesetz und dem Tierschutzgesetz.

### 16.1 Gentechnikrecht

Die wichtigsten für transgene Experimente relevanten gentechnischen Gesetze sind das Gentechnikgesetz (GenTG) [1], die Gentechnik-sicherheitsverordnung (GenTSV) [2] sowie weitere Verordnun-

gen [3, 4, 5]. Sowohl die Bakterien, Hefen und Zellkulturzellen, die transformiert werden, als auch alle transgenen Tiere sind im Sinne des Gentechnikgesetzes gentechnisch veränderte Organismen. Der Umgang mit diesen Organismen ist somit anzeige- oder genehmigungspflichtig. Hierzu muß der Betrieb der jeweiligen Anlage vom zuständigen Regierungspräsidium genehmigt werden. Dafür sind verschiedene Sicherheitsstufen vorgesehen (Sicherheitsstufe 1 bis 4). Der Grad der Sicherheitsstufe des jeweiligen Labors richtet sich nach den Experimenten. Erfahrungsgemäß sind transgene Tiere und die Bakterien, Zellen und so weiter, die zur Herstellung transgener Tiere erforderlich sind, in den meisten Fällen in die Sicherheitsstufe 1 einzustufen.

Neben der Genehmigung der Anlage, in der vor allem auch sichergestellt werden muß, daß kein gentechnisch veränderter Organismus ungewollt entweichen kann, sind Projektleiter und Beauftragte für die biologische Sicherheit zu bestellen; beide haben ihre Sachkunde gemäß § 15 beziehungsweise § 17 der GenTSV nachzuweisen. Der Beauftragte für die Biologische Sicherheit darf nicht in dasselbe Projekt eingebunden sein, das er zu überwachen hat.

Der Projektleiter muß über die zuständige regionale Stelle bei der Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS) einen Antrag auf Genehmigung seines Versuchsvorhabens stellen beziehungsweise dieses anzeigen. Der Antragsteller soll mit Hilfe seines Beauftragten für die Biologische Sicherheit eine Sicherheitseinstufung der von ihm geplanten Experimenten vornehmen. Entsprechend wird dann diese Einstufung akzeptiert oder nicht. Das Versuchsvorhaben wird meistens für drei Jahre genehmigt.

Besonders wichtig ist noch, daß es eine Aufzeichnungspflicht gibt, das heißt, sämtliche Experimente müssen in den dafür vorgeschriebenen Formularen festgehalten werden. Die Einhaltung der Aufzeichnungspflicht wird überprüft.

Da es nicht gestattet ist, gentechnisch veränderte Organismen in Verkehr zu bringen beziehungsweise da ein ungewolltes Entweichen dieser Lebewesen verhindert werden muß, legen die Genehmigungsbehörden großen Wert darauf, daß die Räume, in denen mit diesen Organismen gearbeitet wird, entsprechend abgesichert sind. Dies kann im Bereich einer transgenen Tierhaltung Bau- beziehungsweise Absperrmaßnahmen nach sich ziehen.

Jeder Mitarbeiter bei einem gentechnischen Versuch muß vor Beginn und nach Beendigung seiner Beschäftigung an einem Institut eine Serumprobe hinterlegen, die dann über Jahre hinaus eingelagert

werden muß. Zudem wird verlangt, daß für eine gentechnische Anlage eine Betriebsanleitung vorhanden ist. Bemerkenswert ist außerdem, daß das Gentechnikgesetz eine relativ scharfe Haftungsklausel beinhaltet.

Tiere, die spontane Mutationen besitzen, unterliegen nicht dem Gentechnikgesetz.

## 16.2 Tierschutzrechtliche Bestimmungen

Weitere Auflagen für die Herstellung und Haltung transgener Tiere und auch für Experimente mit ihnen werden im Tierschutzgesetz (TSchG) [6] geregelt.

Zunächst muß der Betrieb einer Versuchstieranlage von der zuständigen Tierschutzbehörde, die im allgemeinen beim jeweiligen Regierungspräsidium angesiedelt ist, genehmigt werden. Dabei werden die baulichen Zustände, die Klimaanlage und so weiter begutachtet und eine Haltungsgenehmigung erteilt. Diese Haltungsgenehmigung beinhaltet eine maximale Anzahl von Tieren der einzelnen beantragten Arten, die zu einem Zeitpunkt gehalten werden dürfen. Hierbei gelten die Empfehlungen der Gesellschaft für Versuchstierkunde [7, 8] als Richtlinien. Wichtig ist, daß die Versuchstiersanlage eine artgerechte Haltung der Tiere ermöglicht, und daß ausreichend qualifiziertes Personal vorhanden ist, um diese Tiere zu pflegen.

Für Tierversuche dürfen nur speziell für Versuche gezüchtete Tiere verwendet werden. Diese kann man entweder von entsprechenden Versuchstierzuchten beziehen, die den Verkauf ihrer Tiere protokollieren müssen, oder man kann sie selbst züchten – in diesem Fall benötigt man eine spezielle Zuchtgenehmigung und eine ausreichende Personalausstattung. Eine Eigenzucht ist relativ aufwendig. Sie erspart aber Transporte von Tieren und die Adaptationsphasen in neuen Räumlichkeiten.

Der Leiter eines Versuchsvorhabens und sein Stellvertreter, sowie die durchführenden Personen, müssen eine ausreichend fachliche Qualifikation besitzen, um diese Experimente durchführen zu können. Diese ist im Antrag nachzuweisen. Tierversuche dürfen, sofern sie nicht diagnostischen Maßnahmen dienen, nur von Personen durchgeführt werden, die ein Studium der Veterinärmedizin, Human-

medizin oder eines naturwissenschaftlichen Faches abgeschlossen haben. Tierversuche mit operativen Eingriffen an Wirbeltieren dürfen nur von Personen durchgeführt werden, die Veterinärmedizin, Humanmedizin oder Biologie (Fachrichtung Zoologie) studiert haben. Bei entsprechendem Nachweis der Fachkunde kann jedoch auch eine Ausnahmegenehmigung erteilt werden.

Zudem benötigt man für jeden Tierversuch einen Tierschutzbeauftragten, der an keiner der von ihm überwachten Tierversuchsgenehmigung in anderer Weise beteiligt sein darf. Will der Tierschutzbeauftragte selbst Tierexperimente durchführen, so muß ein anderer Tierschutzbeauftragter für diese Experimente bestellt werden. Der Tierschutzbeauftragte muß ebenfalls ein abgeschlossenes Hochschulstudium der Veterinärmedizin, Humanmedizin oder der Biologie (Fachrichtung Zoologie) haben und offiziell bestellt werden, wobei für die Anerkennung der fachlichen Qualifikation auch hier Ausnahmeregelungen möglich sind. Der Tierschutzbeauftragte wird in den von ihm betreuten Einrichtungen die Interessen des Tierschutzes beachten, die Personen, die an Tierversuchen beteiligt sind, beraten, zu jedem Antrag auf Genehmigung eines Versuchsvorhabens Stellung nehmen. Wichtig ist, daß der Tierschutzbeauftragte bei der Erfüllung seiner Aufgaben weisungsfrei ist.

Bei Erzeugung transgener Tiere handelt es sich wegen Superovulation, Vasektomie und Embryotransfer um einen genehmigungspflichtigen Tierversuch. Ein entsprechender Antrag sollte in Zusammenarbeit mit dem Tierschutzbeauftragten verfaßt werden und der zuständigen Tierschutzbehörde zugeleitet werden. Diese muß dann innerhalb von drei Monaten entscheiden, ob sie den Antrag genehmigt. Die Tierschutzbehörde wird von einer beratenden Kommission unterstützt.

Im Antrag muß das Versuchsziel wissenschaftlich klar dargelegt werden, es muß erläutert werden, aus welchen Gründen die Tierversuche durchgeführt werden sollen. Man muß abwägen, wie stark das Vorhaben die Tiere belastet und welche Schäden oder Leiden sie erleiden werden, sowie die ethische Vertretbarkeit der Experimente erläutern. Es ist erforderlich, die geplanten Experimente exakt zu beschreiben und eine genaue Anzahl von Tieren zu beantragen, die man in einem Versuchszeitraum benötigt. Eine geeignete personelle, räumliche und technische Ausstattung ist ebenfalls nachzuweisen.

Auch wenn es wenig Sinn hat, eine genaue Anzahl von Tieren festzulegen, die für die Erzeugung einer transgenen Maus benötigt werden, gehen die Regierungspräsidien oft von einer bestimmten Anzahl von Tieren aus (beispielsweise 75 Mäuse), die für die Herstellung

transgener Tiere mit einem Genkonstrukt benötigt werden. Diese Verfahrensweise ist nicht ganz nachvollziehbar, da man aufgrund der Eigenschaften des Genkonstruktes und der Auswirkungen des Transgens auf die transgenen Tiere unter Umständen sehr unterschiedliche Ausbeuten an transgenen Tieren erhält.

Tierversuche können für einen Zeitraum von bis zu drei Jahren mit einer genauen Anzahl von Tieren, die in den beantragten Versuchen eingesetzt werden sollen, genehmigt werden. Sie können maximal um ein weiteres Jahr verlängert werden.

Das Tierschutzgesetz schreibt eine Aufzeichnungspflicht für Tierversuche vor. Für jedes Jahr muß die Einrichtung, in der Tierversuche durchgeführt werden, dem Veterinäramt mitteilen, wie viele Tiere in Tierversuchen eingebracht wurden und diese nach Tierart und Art der Eingriffe aufschlüsseln.

Transgene Tiere sind Versuchstier-Mutanten im Sinne des §11b des Tierschutzgesetzes, ihre Zucht ist nicht genehmigungspflichtig; es muß eine allgemeine behördliche Erlaubnis für die Haltung und Zucht von Versuchstieren vorliegen.

Die Entnahme von Gewebeproben zur Feststellung der Transgenität möglicherweise transgener Tiere oder die Entnahme von Blut sind diagnostische Maßnahmen in der Tierzucht und unterliegen keiner Genehmigungspflicht. Die Tötung von Tieren ist kein Tierversuch im Sinne des Tierschutzgesetzes.

Da die Kryokonservierung von Embryonen mit einer Superovulation und später mit einem Embryotransfer verbunden ist, für den auch vasktomierte Männchen benötigt werden, unterliegen auch diese Experimente einer Genehmigungspflicht.

Zu bemerken ist noch, daß es unterschiedliche Auffassungen darüber gibt, ob eine Superovulation ein Tierversuch ist.

## 16.3 Weitere Empfehlungen

Die Gesellschaft für Versuchstierkunde hat eine Empfehlung zur Erstellung transgener Tiere mit einer tierschutzrechtlichen Wertung publiziert [7].

Die Arbeitsgemeinschaft der Tierschutzbeauftragten in Baden-Württemberg hat zu Tierversuchen verschiedene Empfehlungen her-

ausgegeben. Derartige Arbeitsgemeinschaften gibt es in mehreren Bundesländern, Empfehlungen aber nur in Baden-Württemberg. Hier sind die Empfehlungen zur Herstellung transgener Mäuse und Ratten [9], zum Töten von Versuchstieren [10] und zur Blutentnahme bei Versuchstieren [11] zu nennen. Erwähnenswert sind dabei die Einschätzung der Belastung bei der Herstellung transgener Tiere (Tab. 16.1) und die Methoden zur Tötung von Versuchstieren (Tab. 16.2). Ähnliches wurde in einer EU-Richtlinie veröffentlicht [12].

**Tabelle 16.1: Belastung der Tiere bei der Herstellung transgener Tiere (nach [9])**

Maßnahme	Anästhesie	Belastungsgrad	Belastungsdauer
Superovulation	nein	keine	–
Minipumpenimplantation	ja	gering	1–7 Tage
Vasektomie	ja	gering*	1–7 Tage
Embryotransfer	ja	gering*	1–7 Tage
Schwanzspitzenabnahme	nein	gering	<1 Tag
Ohrblattabnahme	nein	gering	<1 Tag
Schwanzritzung	nein	gering	<1 Tag
Retrolubärpunktion	ja	gering	<1 Tag

\*Die Belastung kann unmittelbar nach Ende des Eingriffes bzw. nach dem Aufwachen aus der Narkose durchaus auch einen gering – mäßigen Grad erreichen; meist stellt sich jedoch schon wenige Stunden später völliges Normalverhalten ein, so daß die Gesamtbelastung als gering einzustufen ist.

## 16.4 Patentwürdigkeit transgener Tiere

Da transgene Tiere in den meisten Fällen einmalig sind, stellt sich die Frage, inwieweit diese Tiere durch Patente geschützt werden können. Das ist bei kommerzieller Nutzung der transgenen Technologie von besonderer Bedeutung. Auf der anderen Seite sind wissenschaftliche Ergebnisse sehr oft nicht durch ein Patent schützbar, zumal sie eigentlich nach der Publikation jedermann zur Verfügung stehen sollten. Dies gilt natürlich auch für Modelle von menschlichen Erkrankungen.

In den USA wurde 1988 als erstes transgenes Tier die sogenannte Onko-Maus der Harvard-Universität patentrechtlich geschützt. 1992 wurde dieses Patent auf Europa ausgedehnt, was erhebliche Wider-

**Tabelle 16.2: Töten von Versuchstieren (nach [11])**

	Maus	Ratte
<b>Physikal. Verfahren</b>		
Dekapitation <sup>1</sup>	möglich	möglich
Strecken <sup>2</sup>	möglich	
Genickbruch <sup>3</sup>		möglich
Genickschlag <sup>4</sup>		
Bolzenschuß <sup>5</sup>		möglich
Mikrowellen <sup>6</sup>	möglich	möglich
<b>Inhalationsverfahren</b>		
Kohlendioxid <sup>7</sup>	möglich	möglich
<b>Injektionsverfahren</b>		
Barbiturate <sup>8</sup>	i. p.	i. p.
T61-Hoechst <sup>9</sup>		

<sup>1</sup> in der Regel mit der Guillotine<sup>2</sup> Luxation der Halswirbelsäule durch schnelles, kräftiges Strecken des Tieres<sup>3</sup> Genickbruch durch Abknicken des Kopfes nach hinten mit plötzlichem Ruck; bei Ratten nur bis 250 g KGW empfehlenswert<sup>4</sup> Kaninchen: kurzer, kräftiger Schlag mit einem Stock hinter die Ohren auf der Genickseite des Halses, sofort anschl. durch Kehlschnitt entbluten<sup>5</sup> Hund: nur in Ausnahmefällen und nur bei ruhigen Tieren<sup>6</sup> Spezielle Geräte mit 2 450 MHz und je Tierart best. Mindestleistung (Kaninchen: 10 kW; Ratte: 6 kW; Maus: 1.25 kW)<sup>7</sup> Tötungskammern dürfen nicht überbelegt werden!<sup>8</sup> Unbedingt auf Herstellervorschriften achten (Injektionsgeschwindigkeit!)<sup>9</sup> Vorherige Sedation der Tiere ist grundsätzlich empfehlenswert, bei Hunden u. Katzen Voraussetzung.

sprüche zur Folge hatte. 1992 kamen in den USA weitere Mäuse hinzu; zu nennen sind hier die virusresistente Maus der Universität von Ohio, ein Mausmodell für Prostataerkrankungen der Harvard-Universität und die Mäuse der kalifornischen Firma Genpharm, die nur sehr geringe Mengen an eigenen Antikörpern bilden.

Andererseits versuchen vor allem Firmen, die an ähnlichen Ansätzen arbeiten, sich die Rechte für transgene Tiere zu sichern. Erwähnt sei hier der Streit zwischen den Firmen Genpharm und Cell Genesys: Sie streiten sich um Mäuse, die in der Lage sind, menschliche Antikörper zu produzieren [13, 14].

Grundsätzlich ist die Patentierung von Lebewesen in den USA einfacher als in Europa. Zur Zeit sind in USA ca. 300 Anträge auf patentrechtlichen Schutz von transgenen Tiermodellen in Bearbeitung. Es bleibt abzuwarten, ob und in welchem Umfang transgene Tiere vor allem für die kommerzielle Nutzung patentrechtlich schützbar sind.

## 16.5 Ethische Vertretbarkeit transgener Experimente

Eine nicht unbedeutende Frage ist die ethische Vertretbarkeit transgener Experimente, da es sich um Experimente handelt, in deren Verlauf an Tieren Eingriffe vorgenommen beziehungsweise Tiere sogar getötet werden. Zudem werden veränderte Gene nach einer Keimbahntransmission weitergegeben.

Transgene Experimente sind sicherlich dann vertretbar, wenn sie zum Verstehen von Mechanismen von schwer oder nicht heilbaren Krankheiten oder auch zur Grundlagenforschung beitragen, falls diese Fragestellungen anderweitig nicht beantwortet werden können. Eine Freisetzung der transgenen Tiere muß ausgeschlossen werden.

Ebenfalls akzeptabel sind Vorhaben, die der Generierung von einmaligen Reagenzien (z. B. Antikörper) oder hochgereinigten Proteinen (z. B. Serumfaktor VIII), die man anderweitig so nicht erhalten kann, dienen. Schwieriger wird eine Einschätzung jedoch, wenn rein kommerzielle Interessen, wie billigere Produktion der einzige Grund für die Generierung transgener Tiere sind. Eine Manipulation an der menschlichen Keimbahn ist strikt abzulehnen.

## Literatur

- [1] Gesetz zur Regelung der Gentechnik (Gentechnikgesetz), *Bundesgesetzblatt* vom 21. Dezember 1993
- [2] Verordnung über die Sicherheitsstufen und Sicherheitsmaßnahmen bei gentechnischen Arbeiten in gentechnischen Anlagen (Gentechnik-Sicherheitsverordnung) *Bundesgesetzblatt* vom 24. März 1995
- [3] Verordnung über Aufzeichnungen bei gentechnischen Arbeiten zu Forschungszwecken oder zu gewerblichen Zwecken (Gentechnik-Aufzeichnungsverordnung) *Bundesgesetzblatt* vom 3. November 1990
- [4] Verordnung über Anhörungsverfahren nach dem Gentechnikgesetz (Gentechnik-Anhörungsverordnung) *Bundesgesetzblatt* vom 3. November 1990
- [5] Verordnung über Antrags- und Anmeldeunterlagen und über Genehmigungs- und Anmeldeverfahren nach dem Gentechnikgesetz (Gentechnik-Verfahrensverordnung) *Bundesgesetzblatt* vom 3. November 1990
- [6] Tierschutzgesetz *Bundesgesetzblatt* vom 26. Februar 1993
- [7] Information zur Erstellung transgener Labortiere und Empfehlung zur Tierschutzrechtlichen Wertung (1995) *Gesellschaft für Versuchstierkunde*, Aachen
- [8] Planung und Struktur von Versuchstierbereichen tierexperimentell tätiger Institutionen (1988) *Gesellschaft für Versuchstierkunde*, Aachen
- [9] Zur Herstellung transgener Mäuse und Ratten (1994) *Arbeitsgemeinschaft der Tierschutzbeauftragten in Baden-Württemberg*, ZMBH der Universität Heidelberg
- [10] Blutentnahme bei Versuchstieren (1994) *Arbeitsgemeinschaft der Tierschutzbeauftragten in Baden-Württemberg*, ZMBH der Universität Heidelberg
- [11] Töten von Versuchstieren (1992) *Arbeitsgemeinschaft der Tierschutzbeauftragten in Baden-Württemberg*, ZMBH der Universität Heidelberg
- [12] Euthanasia of Laboratory Animals, *EU-Richtlinie*

- [13] Lonberg, N.; Taylor, L.D.; Hardling, F.A.; Trounstein, M.; Higgins, K.M.; Schramm, S.R.; Kuo, C.-C.; Mashayekh, R.; Wymore, K.; McCabe, J.G.; Munoz-O'Regan, D.; O'Donnell, S.L.; Lapachet, E.S.G.; Bengoechea, T.; Fishwild, D.M., Carmack, C.E.; Kay, R.M. (1994) *Nature*, **368**, 856
- [14] Green, L.L.; Hardy, M.C.; Maynard-Currie, C.E.; Tsuda, H.; Louie, D.M.; Mendez, M.J.; Abderrahim, H.; Noguchi, M.; Smith, D.H.; Zeng, Y.; David, N.E.; Sasai, H.; Garza, D.; Brenner, D.G.; Hales, J.F.; McGuinness, R.P.; Capon, D.J., Klapholz, S.; Jakobvits, A. (1994) *Nature Genetics*, **7**, 13